

VISIT...

LANZAROTE
Caliente.COM

СЕРИЯ МОНОГРАФИЙ INTERBIOSCREEN

ИЗБРАННЫЕ
МЕТОДЫ СИНТЕЗА
И МОДИФИКАЦИИ
ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Под редакцией В.Г. Карцева

Том 2



УДК 547.7/.8:615.011
ББК 24.23
Авторский знак X=46

Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов, том 2 / Под редакцией
В.Г. Карцева. – М.: IBS PRESS

Все права защищены. Никакая часть настоящей книги не может быть воспроизведена или передана в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, будь то электронные или механические, включая фотокопирование и запись на магнитный носитель, если на то нет письменного разрешения © IBS PRESS.

press@ibscreen.chg.ru

ISBN 5-93584-009-X

© IBS PRESS, 2003

Главный редактор **Карцев В.Г.**

Международный редакционный совет

Bergman J.	(Sweden)	Katritzky A.R.	(USA)
Corey E.J.	(USA)	Noyori R.	(Japan)
Huisgen R.	(Germany)	Van der Plas H.C.	(Netherlands)

Редакционная коллегия

Андронати С.А.	(Украина)	Лозинский М.О.	(Украина)
Ахрем А.А.	(Беларусь)	Лукевиц Е.Я.	(Латвия)
Белецкая И.П.	(Россия)	Минкин В.И.	(Россия)
Влад П.Ф.	(Молдова)	Тартаковский В.А.	(Россия)
Зефиоров Н.С.	(Россия)	Толстиков Г.А.	(Россия)
Еляков Г.Б.	(Россия)	Чупахин О.Н.	(Россия)
Кухарь В.П.	(Украина)		

Региональные члены редколлегии

Адекенов С.М.	(Казахстан)	Лахвич Ф.А.	(Беларусь)
Аветисян А.А.	(Армения)	Поройков В.В.	(Россия)
Граник В.Г.	(Россия)	Пралиев К.Д.	(Казахстан)
Григорьев И.А.	(Россия)	Хиля В.П.	(Украина)
Довлатян В.В.	(Армения)	Чарушин В.Н.	(Россия)
Кемертелидзе Э.П.	(Грузия)	Шахидоятов Х.М.	(Узбекистан)
Костяновский Р.Г.	(Россия)	Юнусов М.С.	(Башкирия)

Ответственный секретарь **Семенова Л.Ф.**

Редакторы	Беленький Л.И.	Компьютерная верстка	Закиева И.С.
	Серков И.В.	Компьютерный отдел	Фокина С.В.
			Кулакова М.А.
			Чернышева Т.Е.

Введение

Настоящий том посвящен химии кислород- и серусодержащих гетероциклических систем, в том числе и азотистых гетероциклов, имеющих в структуре гетероциклического скелета атомы кислорода или серы, и является продолжением издания серии периодических монографий *"Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов"* (первый том, посвященный азотистым гетероциклам, вышел в свет в начале 2003 г., Москва: IBS PRESS, 2003). Материалы представленных обзоров охватывают большое многообразие гетероциклов от оксиранов и тиранов до сложных конденсированных систем синтетического и природного происхождения. В ряде обзоров особое внимание уделено биологической активности и другим аспектам практического использования O- и S-гетероциклов, что делает монографию полезной не только для химиков-синтетиков, но и для биохимиков, фармакологов и медицинских химиков. Большая часть представленных в монографии обзоров составляет основу пленарных докладов 2-й Международной конференции *"Химия и биологическая активность кислород- и серусодержащих гетероциклов"* (Москва, 14–17 октября 2003 г.) из цикла Международных конференций *"Химия и биологическая активность синтетических и природных соединений"*, проходящих под эгидой Фонда "Научное партнерство", компании InterBioScreen, являющихся главными спонсорами настоящего издания, а также Российской Академии наук и национальных Академий наук стран СНГ и Балтии.

С особой гордостью хотелось бы отметить любезное согласие на вхождение в состав нашей редколлегии выдающихся химиков современности – профессора Гарвардского университета Э. Кори (Нобелевская премия по химии 1990 г.), США; профессора университета Нагойя Р. Нойори (Нобелевская премия по химии 2001 г.), Япония; а также ученых с мировым именем, внесших значительный вклад в развитие современной химии гетероциклических соединений: профессора А. Катрицкого, Университет Флориды, США; профессора Р. Хьюзгена, Мюнхенский Университет, Германия; профессора Х. ван дер Пласа, Вагенингенский Университет, Голландия; и профессора Я. Бергмана, Королевский Институт, отделение Органической химии, Новум, Швеция.

Это в еще большей степени повышает ответственность редакции за высокий уровень отобранных для публикации научных работ и качество самого издания. Надеемся, что материалы серии монографий, в том числе этого тома, будут интересны и полезны самому широкому кругу читателей – ученым, работающим в области современного органического синтеза, медицинской химии, химии природных соединений, а также аспирантам и студентам соответствующих профилей.

*Виктор Карцев
Вице-президент InterBioScreen
Председатель Правления Фонда
"Научное партнерство"*

Оглавление

Адекенов С.М., Кулыясов А.Т. Сесквитерпеноиды в синтезе производных по лактонному циклу.....	7
Беленький Л.И. Некоторые аспекты препаративной химии стабильных 2 <i>H</i> -тиофениевых ионов	25
Великородов А.В. Карбаматы и их производные в синтезе азотсодержащих гетероциклов	36
Визер С.А. Образование гетероциклов при каталитическом карбонилировании ацетиленовых соединений.....	63
Визер С.А., Ержанов К.Б. Синтез гетероциклов каталитической внутримолекулярной циклизацией ацетиленовых соединений.....	75
Горностаев Л.М., Лаврикова Т.И., Арнольд Е.В., Подвязный О.В. Способы функционализации производных антра- и нафтохинона	103
Грандберг И.И., Нам Н.Л. Конденсированные системы на основе amino- и оксипиразолов.....	113
Дяченко В.Д., Ткачев Р.П. Активированные алкоксиэтилены в синтезе биологически активных производных пиридина и хинолина	127
Ержанов К.Б., Курманкулов Н.Б., Батырбекова А.Б. Циклизация пропаргильных соединений.....	149
Журавель И.А., Карасёв А.А., Коваленко С.Н., Черных В.П. Химия азакумаринов.....	159
Ищенко В.В., Хиля В.П. Синтез флавонов и 2-гетарилхромонов	193
Карцев В.Г., Лакеев С.Н., Майданова И.О., Галин Ф.З., Толстиков Г.А. Илиды серы в синтезе гетероциклических соединений	206
Козьминых В.О., Козьминых Е.Н. Ацилпировиноградные кислоты в синтезе кислород- и серусодержащих гетероциклических соединений.....	241

Краснов К.А. Барбитуровые кислоты в синтезе новых гетероциклических систем. 2. Синтез производных пиримидина, аннелированных кислород- и серусодержащими гетероциклами.....	258
Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Мирскова А.Н. Гетероциклические соединения на основе хлор- и бромвинилкетонів.....	284
Лозинский М.О., Демченко А.М., Шиванюк А.Ф. Синтез и свойства производных 1,4-бензотиазина	305
Лозинский М.О., Шелякин В.В. Циклоконденсации 1,3-дикарбонильных соединений гетероциклического ряда и их производных в синтезе кислород-, азот- и серусодержащих гетероциклов	335
Масливец А.Н., Лисовенко Н.Ю. Методы синтеза и химическое поведение 4,5-дизамещенных 2,3-дигидрофуран-2,3-дионоів	361
Некрасов Д.Д. Синтез и химические свойства оксазолидин-4,5-дионоів	396
Родиновская Л.А., Чунихин К.С., Шестопалов А.М. α -Нитрокарбонильные соединения, их производные и α,β -непредельные нитросоединения в синтезе гетероциклов	405
Рындина С.А., Кадушкин А.В., Граник В.Г. Пиримидиновая циклизация на основе 3-аминопроизводных тиафена и пиррола	437
Толкунов С.В. Синтез, химические свойства и биологическая активность бензотиаено[2,3- <i>c</i>]пиридиноів и бензофуоро[2,3- <i>c</i>]пиридиноів.....	444
Ухин Л.Ю. Азотистые производные ароматических альдегидов и енамины в синтезе гетероциклических соединений	465
Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Нуркенов О.А. Гетероциклические производные эфедриновых алкалоидов.....	493
Хиля В.П., Ищенко В.В. Синтез 3-арил- и 3-гетарилхромоноів	503
Хиля В.П., Шаблыкина О.В., Ищенко В.В. Гетарилкумарины: методы синтеза	518
Шестопалов А.М., Емельянова Ю.М. Синтез и биологическая активность замещенных 2-амино-4 <i>H</i> -пиранов	534
Авторский указатель.....	564–565

Сесквитерпеноиды в синтезе производных по лактонному циклу

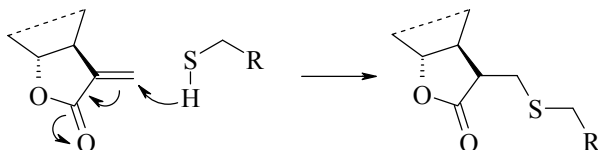
Адекенов С.М., Кулыясов А.Т.

Институт фитохимии МОН РК
470032, Караганда, ул. Газалиева, 4

Введение

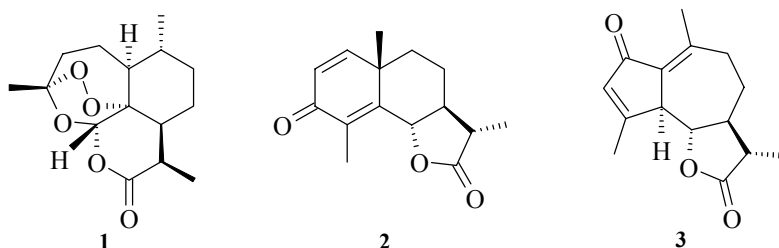
Сесквитерпеновые лактоны широко представлены в растениях [1–8] и обладают широким спектром биологической активности, включающей противоопухолевую [9–15], антималярийную [16–30], антимикробную и противогрибковую [31–35], противовоспалительную [36], аллелопатическую [37], ростстимулирующую [38], антифидантную [39–40], антивирусную [41] и др.

Биологическая активность сесквитерпеновых лактонов обусловлена, в основном, наличием α -метилзамещенного лактонного цикла, причем α,β -ненасыщенный фрагмент участвует в присоединении по Михаэлю сульфгидрильных групп ферментов [42].

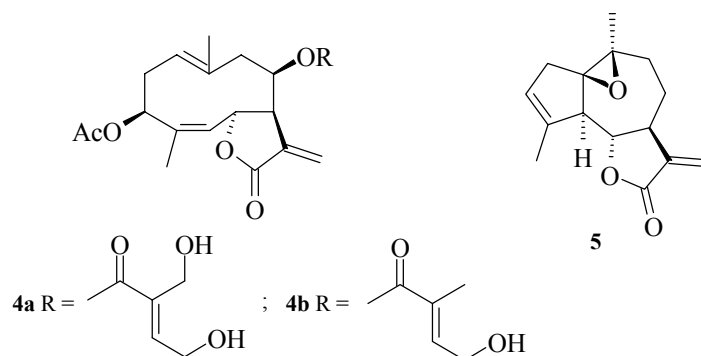


В последнее время установлено, что механизм противоопухолевого действия ряда сесквитерпеновых лактонов заключается в ингибировании ими фермента фarnesилпротеинтрансферазы, ответственного за образование злокачественных опухолей [43–45].

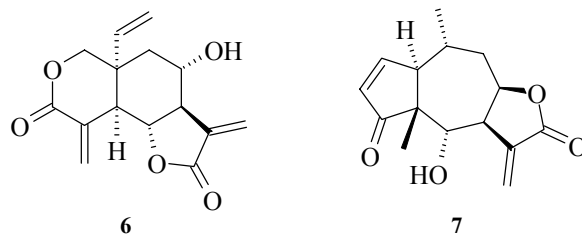
Биологическая активность сесквитерпеноидов с насыщенным лактонным циклом, как, например, артемизинина **1**, α -сантонина **2** или леукомизина **3** обусловлена наличием других фармакофорных групп. В случае артемизинина **1** наличие эндопероксидного цикла является причиной высокой антималярийной активности. Выраженная антигельминтная активность α -сантонина **2** и антиатеросклеротическое действие леукомизина **3** обусловлены наличием диеноновых фрагментов.



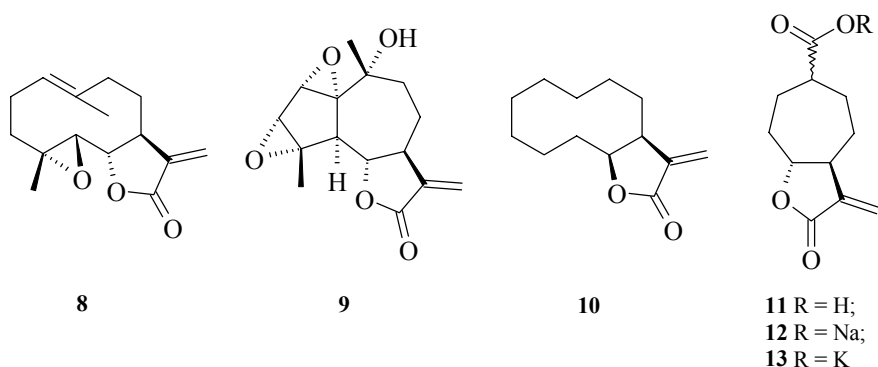
Среди сесквитерпеноидов с α -метилензамещенным лактонным циклом ряд соединений проявляют высокую противоопухолевую активность, например, хиодорилактоны **4a**, **b** и гвайанолид арглабин **5**, выделенные соответственно из *Eupatorium sachalinense* [10] и из эндемичного растения Казахстана *Artemisia glabella* Kar. et Kir [15].



Среди природных сесквитерпеноидов обнаружены также соединения, имеющие две фармакофорные группы. В молекуле вернолепина **6**, также обладающего высокой противоопухолевой активностью, наряду с γ -лактонным циклом имеется α -метилензамещенный δ -лактонный цикл. В структуре псевдогвайанолида геленина **7** присутствует дополнительный электрофильный центр для присоединения по Михаэлю – циклопентеноновый фрагмент [1].



Однако, наличие ненасыщенных сопряженных фармакофорных групп не является достаточным условием проявления биологической активности. В работе [46] проведено исследование сесквитерпеновых лактонов партенолида **8** и канина **9**, выделенных из *Tanacetum parthenium* (L.) Schulz Bip. и их синтетических аналогов **10–13** как ингибиторов образования тромбоцитов человеческой крови. При этом соединения **11–12** проявили в 4–5 раз меньшую активность, а вещество **13** оказалось в 24 раза менее активным в сравнении с сесквитерпеновым лактоном **9**.

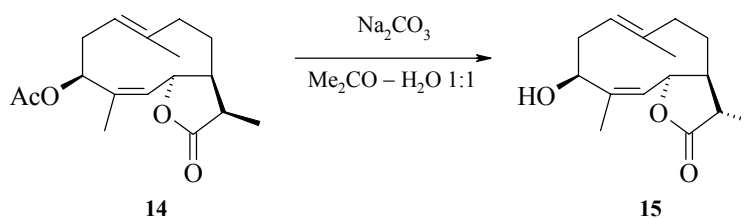


Синтетический аналог **10**, также имеющий α -метилензамещенный лактонный цикл, проявил едва заметную биологическую активность. Полученные данные свидетельствуют о том, что наличие ненасыщенного лактонного фрагмента как фармакофорной группы является необходимым, но недостаточным условием проявления биологической активности.

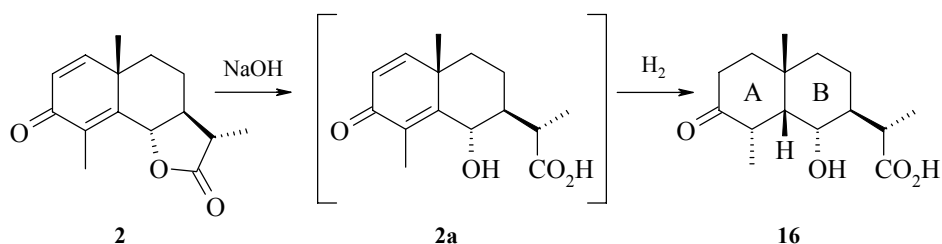
Таким образом, для выявления зависимости "структура–активность" необходимо дальнейшее изучение сесквитерпеновых лактонов. Если ранее усилия исследователей были направлены на установление строения выделенных соединений, зачастую с применением химических методов, то в настоящее время наметилась тенденция использования направленной химической модификации для получения более активных производных, обладающих также улучшенными физико-химическими свойствами, такими как растворимость в воде и т.д.

Модифицированные производные на основе сесквитерпеноидов с насыщенным лактонным циклом

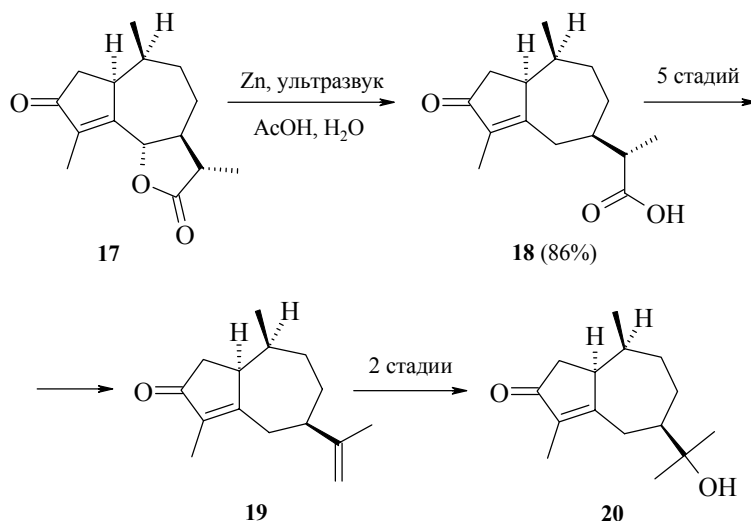
Реакция эпимеризации метильной группы лактонного цикла может быть полезна для анализа некоторых аспектов взаимосвязи "структура–активность". Так, например, в результате щелочного гидролиза сесквитерпенового лактона аянолида **14**, выделенного из *Ajania fruticulosa* (Ldb.) Poljak. наблюдается также эпимеризация метильной группы и образуется производное **15**. Пространственное строение соединений **14–15** установлено методом PCA [47].



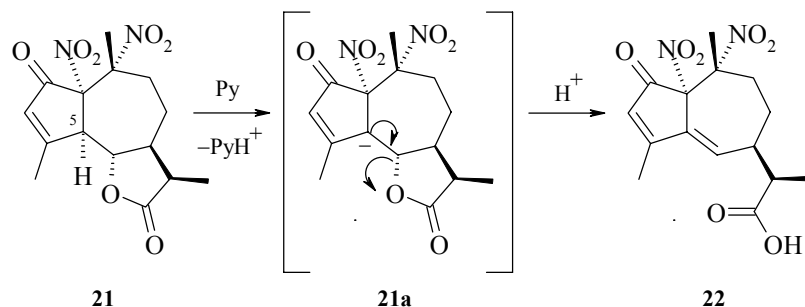
Раскрытие лактонного цикла использовано в работе [48]. Обработка щелочью с последующим гидрированием позволяет получить производное **16** с *цис*-сочлененными циклами А и В.



Сесквитерпеновые кислоты представляют большой интерес не только вследствие их высокой биологической активности, но также используются в полном синтезе природных соединений. В работе [49] разработана эффективная методика раскрытия лактонного цикла сесквитерпеновых лактонов под действием ультразвука в присутствии цинковой пыли. Это позволило синтезировать природные сесквитерпеноиды $1\alpha,7\alpha,10\alpha H$ -гвайан-4,11-диен-3-он **19** и гидроколоренон **20**.



Раскрытие лактонного цикла наблюдается также при наличии электронно-акцепторных групп. Так, например, при выдерживании соединения **21** в пиридине наблюдается образование производного с раскрытым лактонным циклом **22**. Это свойство динитропроизводного объясняется повышенной СН-кислотностью при атоме С(5), депротонирование которого при действии основания приводит к соединению **22** [50].



Необычно быстро протекающую реакцию аминолита сесквитерпеновых лактонов обнаружили испанские исследователи [51].

Сравнение реакционной способности вторичных аминов – пирролидина, морфолина и пиперидина – выявило высокую активность первого в реакции раскрытия лактонного цикла (табл. 1). Полученные амиды **25–27** использовали для дальнейших превращений, синтеза (+)- β -циперона и изучения их пестицидной активности.

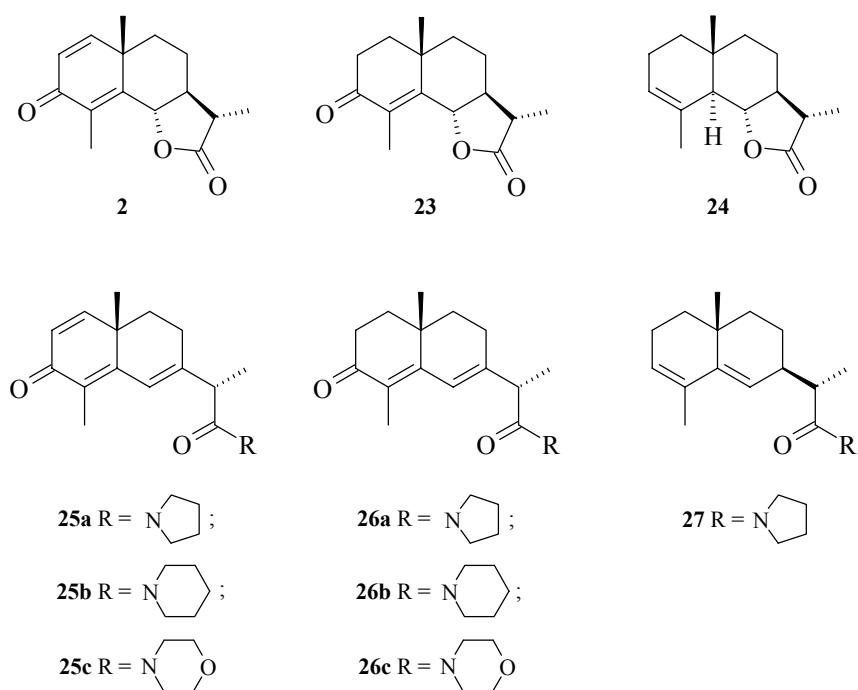
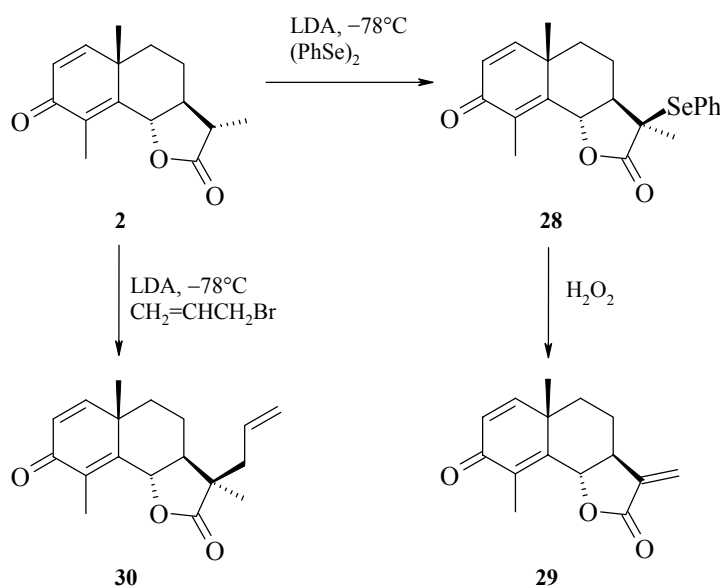


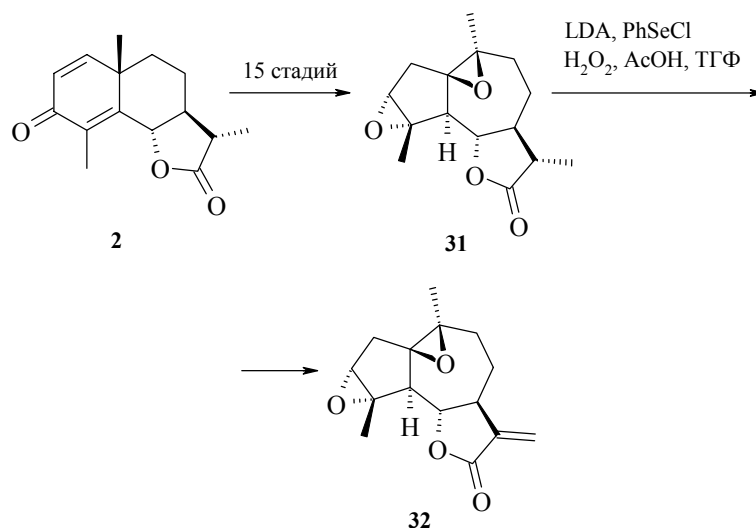
Таблица 1. Условия синтеза и выходы продуктов аминолита и элиминирования

Аминолиз					Элиминирование		
Лактон	Амин	$T, ^\circ\text{C}$	Время, ч	Выход, %	Время, ч	Продукт	Общий выход, %
2	Пирролидин	25	3.5	100	5.5	25a	78
2	Пиперидин	60	36	92	7	25b	57
2	Морфолин	60	36	69	7	25c	24
23	Пирролидин	25	4	100	5.5	26a	78
23	Пиперидин	60	36	93	7	26b	58
23	Морфолин	60	36	75	7	26c	34
24	Пирролидин	25	4	100	5.5	27	65

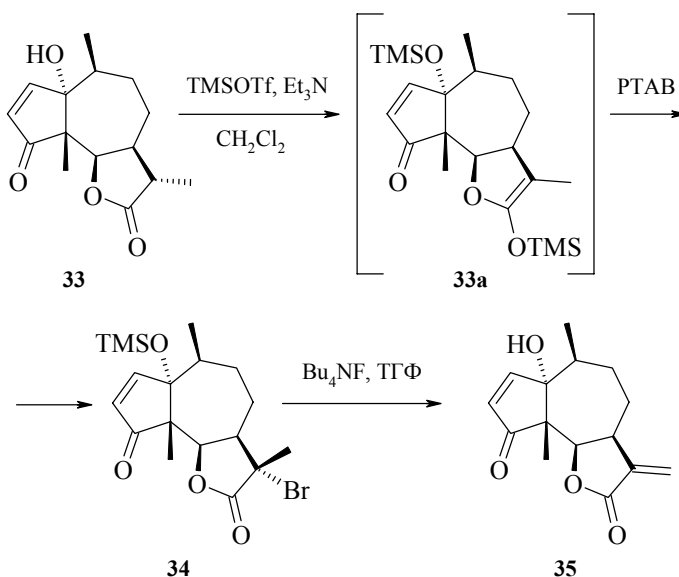
Наиболее часто для превращения α -метил- γ -лактонов в соответствующие α -метиленлактоны используют метод Гриеко [52]. Таким путем, например, получены новые производные α -сантиона **29–30**. Реакцией α -сантиона **2** с LDA в эфире при -78°C и последующей обработкой дифенилдиселенидом получили фенилселенозамещенный α -сантионин **28**, обработка последнего перекисью водорода привела к образованию **29** с экзоциклической двойной связью, наличие которой необходимо для проявления биологической активности [53]. Если вместо $(\text{PhSe})_2$ взять аллилбромид, то образуется аллильное производное **30**.



В работе [54] приведен полный синтез изоэпоксиэстафиатина **32**. На последних стадиях фенилселенирование **31** и последующая обработка H_2O_2 приводят к образованию целевого соединения **32** с α,β -ненасыщенным фрагментом.

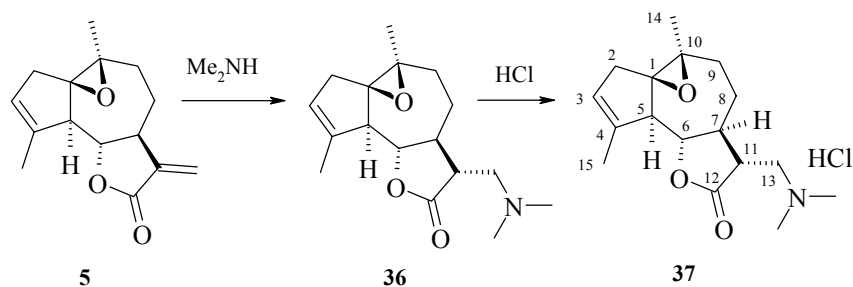


Другой путь синтеза α,β -ненасыщенной двойной связи предложили Андо с сотрудниками [55]. На последних стадиях в синтезе сесквитерпенового лактона псевдогвайанового ряда – партенина **35** – они бромировали его гидрированный по лактонному циклу аналог – хименолин **33**. Бромирование проводили с использованием фенилтриметиламмоний трибромид (РТАВ). Последующее удаление защитной триметилсилильной группы тетрабутиламмоний фторидом в ТГФ привело к одновременному дегидрогалогенированию с образованием α,β -ненасыщенного лактона **35** с выходом 87%.



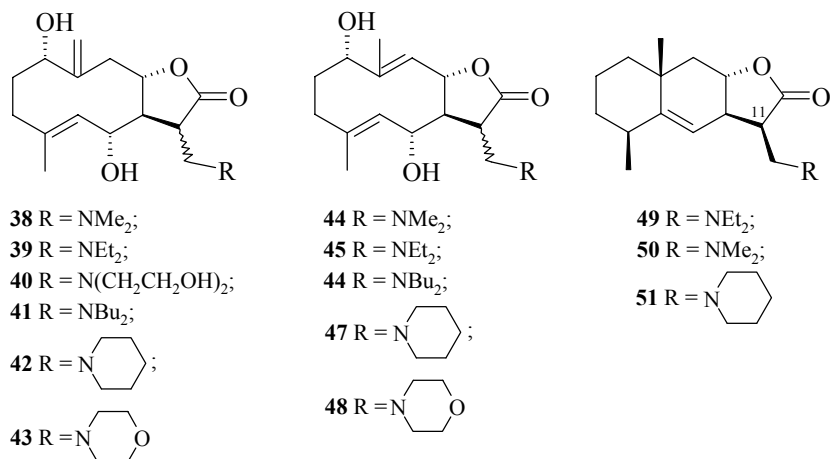
Реакции по α,β -ненасыщенному фрагменту метилен- γ -лактонов

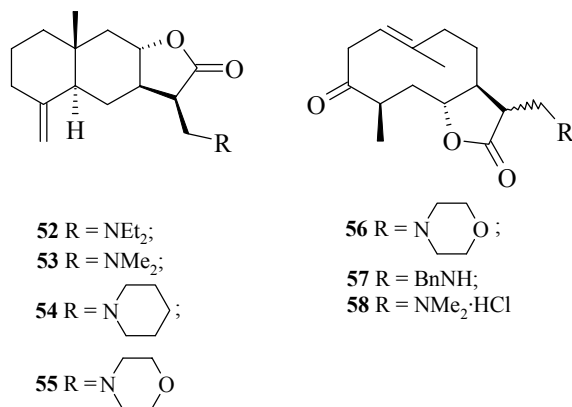
Аминирование по α,β -ненасыщенному фрагменту метиленлактона, протекающее по типу реакции Михаэля, является наиболее часто используемым методом модификации, позволяющей получать водорастворимые производные, что является практически важным. Так, на основе сесквитерпенового лактона арглабина [56–57] в Институте фитохимии создан противоопухолевый препарат, действующим началом которого является гидрохлорид 11,13-дигидро-13-диметиламино-1 α ,10 α -эпокси-5,7 α ,6 β (H)-гвай-3(4)-ен-6,12-олида **37**.



Пространственное строение молекулы **37** установлено методом PCA, по данным которого атом C(11) имеет *S*-конфигурацию [58].

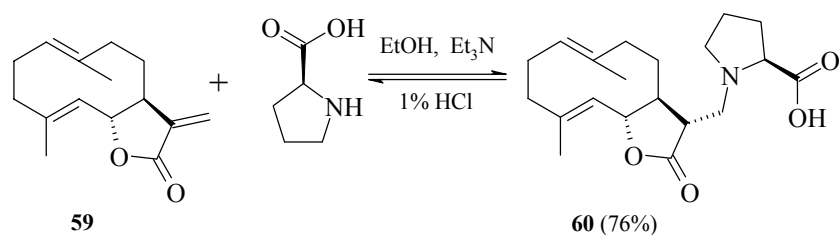
С использованием этого подхода получен ряд аминопроизводных сесквитерпеновых лактонов танахина **38–43** и тавулина **44–48**, показавших антимикробную активность [59], алантолактона **49–51**, изоалантолактона **52–55**, проявивших высокую противоопухолевую активность [60]. Пространственное строение аминопроизводного **53** установлено на основании данных PCA, согласно которым атом C(11) имеет *R*-конфигурацию.



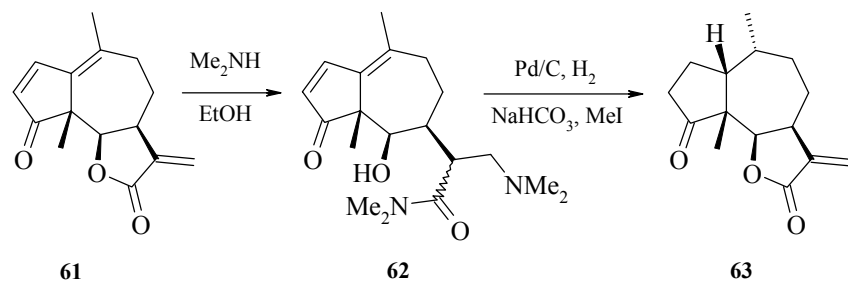


На основе сесквитерпенового лактона арголида, выделенного из *Artemisia glabella* Kar. et Kir., получены новые аминопроизводные **56–58** [61].

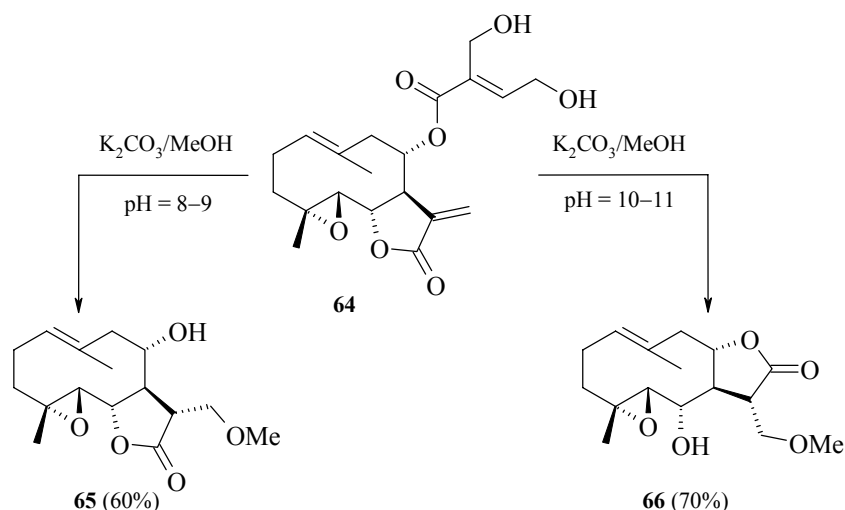
Реакцией костунолида **59** с пролином получено соответствующее аминопроизводное – сауссурамин А **60**, выделенное из *Saussurea radix* [62].



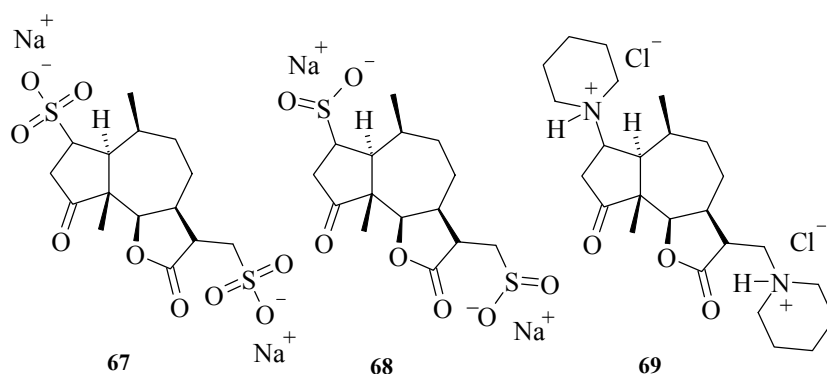
Аминирование по типу реакции Михаэля часто играет роль введения защитной группы при химической модификации или полном синтезе сесквитерпеновых лактонов. Так, в работе [63] приведен синтез эпиаллодамсина **63**, когда исходный псевдогвайанолид партенин **61** превратили в диметиламинопроизводное **62**. Каталитическое гидрирование **62** над Pd/C с последующим удалением защитной группы позволило получить целевой продукт **63**.



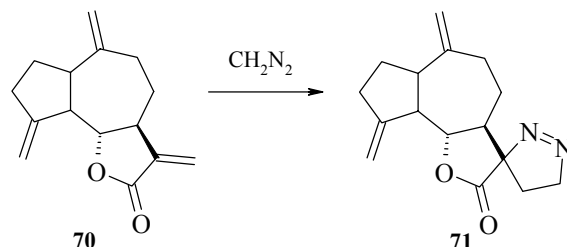
Наряду с аминами в превращения типа реакции Михаэля вступают также и кислородсодержащие реагенты. В условиях омыления сесквитерпенового лактона стизолицина **64**, выделенного из *Stizolophus balsamita* (Lam.) Cass. ex Takht., получены аддукты **65** и **66** [64], причем при проведении реакции при pH = 10–11 наблюдается релактонизация стизолицина с образованием соединения **66**.



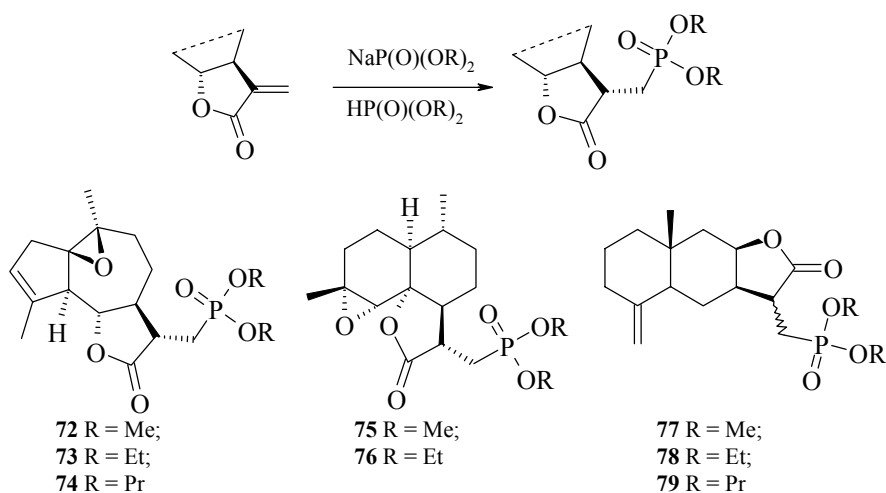
В работе [65] приведен синтез серусодержащих производных сесквитерпенового лактона амброзина **67–68** – аддуктов присоединения по Михаэлю. Однако, эти соединения показали сравнительно низкую противоопухолевую активность по сравнению с производным **69**.



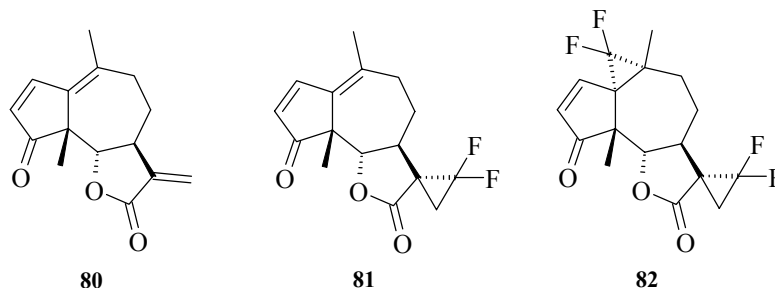
Сесквитерпеновые лактоны способны также образовывать аддукты с диазо-метаном по экзоциклической связи C=C, сопряженной с карбонильной группой. Так, при взаимодействии дегидрокостуслактона **70** с CH_2N_2 с количественным выходом получается спиропиразолин **71** [66–67].

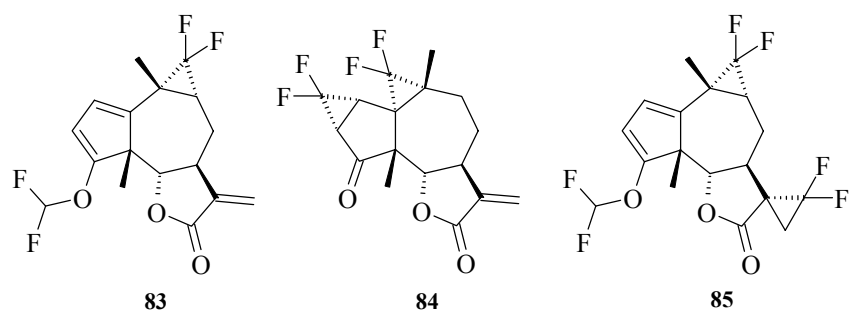


Нами разработан подход к синтезу фосфорилзамещенных сесквитерпеновых лактонов, с использованием которого синтезированы новые производные арглабина **72–74**, артеаннуина В **75–76**, изоалантолактона **77–79**. Строение этих соединений установлено на основании спектральных данных, включая спектроскопию ЯМР ^{31}P , а производного **73** – рентгеноструктурным анализом.

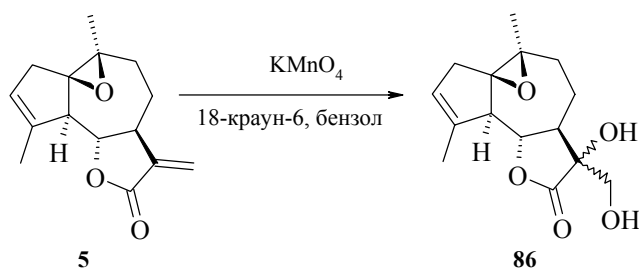


Введение атомов фтора в молекулу сесквитерпеновых лактонов также представляет интерес, поскольку в данном направлении имеется очень мало данных. Салазар [68] проводил реакцию ангидропартенина **80** с дифторкарбенем, генерируемым пиролизом хлордифторацетата натрия в кипящем диглиме. Присоединение $:\text{CF}_2$ к двойным связям указанного псевдогвайанолида протекает не селективно и приводит к смеси продуктов **81–85**.

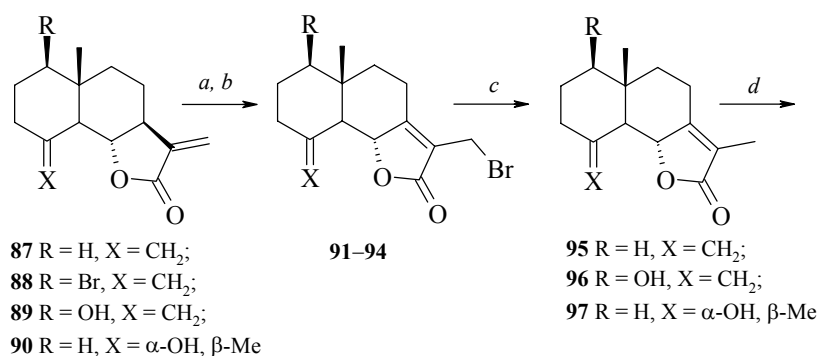


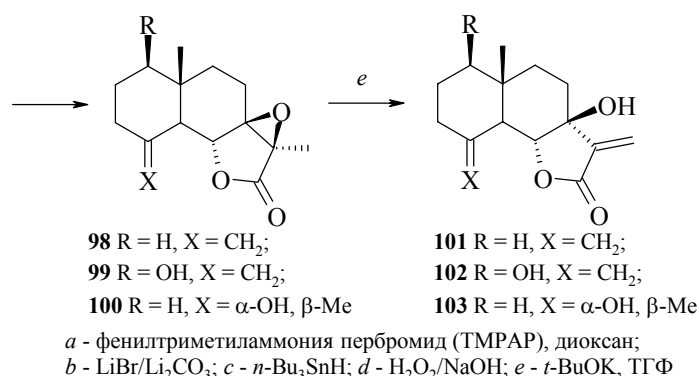


При окислении арглабина **5** действием KMnO_4 в бензоле в присутствии дициклогексил-18-краун-6 как катализатора межфазного переноса получено 11,13-дигидроксипроизводное арглабина **86**, строение которого установлено на основании спектральных данных (ИК, ЯМР ^1H , ^{13}C).

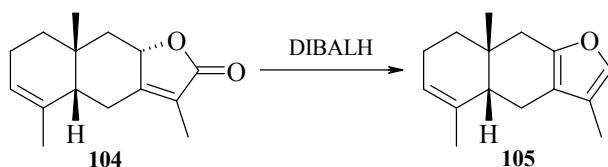


Для проявления высокой биологической активности помимо наличия в структуре сесквитерпенового лактона α -метилзамещенного γ -лактонного фрагмента необходимо также присутствие третичной гидроксильной группы в положении 7. Колладо с соавторами [69–70] осуществили функционализацию при C(7) и синтезировали ряд 7-гидроксиэвдесманолидов, для которых изучена противогрибковая активность. Исходные соединения **87–90**, полученные из костунолида **59**, бромировали с последующим дегидробромированием. Образовавшиеся $\Delta^{7,11}$ -дегидропроизводные эпексидировали в щелочной среде. Эпоксиды **98–100** обработали *трет*-бутилатом калия и получили 7-гидроксиэвдесманолиды **101–103**.





Перспективным направлением химической модификации сесквитерпеновых лактонов является также синтез фураносесквитерпеноидов, обладающих противовоспалительной и противоопухолевой активностью. Авторами работы [71] получен (+)-1,2-дигидротубипофуран **105** действием на лактон **104** диизобутилалюмогидридом лития (DIBALH).



Производные сесквитерпеноидов с δ-лактонным циклом

С целью изучения взаимосвязи "структура–активность" проведены модификации лактонного цикла артемизинина **1**, среди полученных соединений **107–109** имеются также водорастворимые кислоты **109j–m** [72–75]. В таблице 2 приведены условия реакции и выходы производных данного сесквитерпенового лактона.

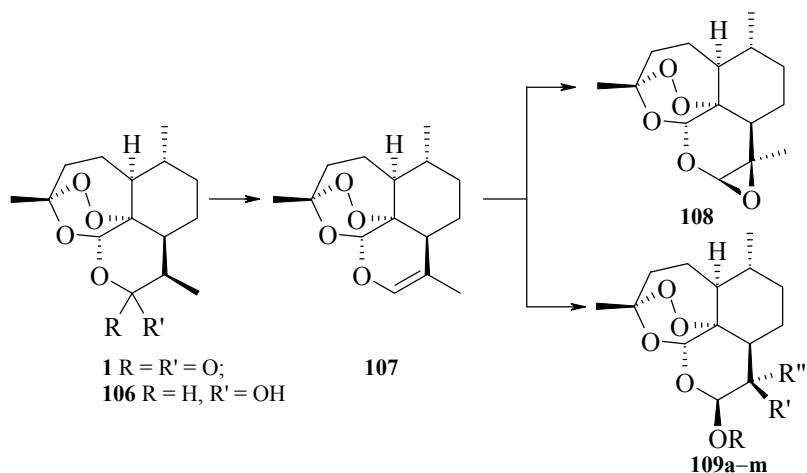
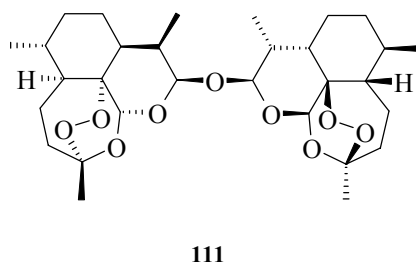
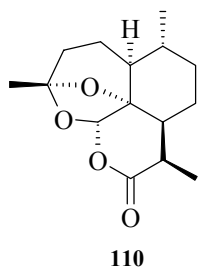
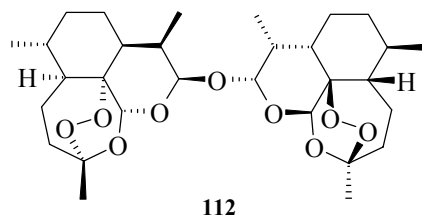


Таблица 2. Условия синтеза и выходы производных артемизинина

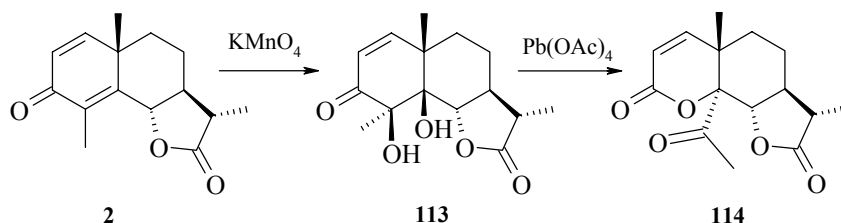
№№	R	R'	R''	Условия реакции	Выход, %	Ссыл-ка
107	—	—	—	P ₂ O ₅ , CH ₂ Cl ₂ , 25°C BF ₃ , Et ₂ O, 25°C, 24 ч	80 85	[72] [73]
108	H	—	—	<i>m</i> -CPBA/KF, CH ₂ Cl ₂ , 0°C	60	[75]
109a	<i>m</i> -COC ₆ H ₄ Cl	OH	CH ₃	<i>m</i> -CPBA, CH ₂ Cl ₂ /EtOH, 25°C	70	[75]
109b	<i>m</i> -COC ₆ H ₄ Cl	CH ₃	OH	—	20	[75]
109c	Et	CH ₃	H	EtOH/TsOH, 22 ч, 25°C Ph ₃ P-HBr, CH ₂ Cl ₂ , 25°C	23 29	[74] [72]
109d	Et	H	CH ₃	EtOH/TsOH, 22 ч, 25°C Ph ₃ P-HBr, CH ₂ Cl ₂ , 25°C	69 9	[74] [72]
109e	(<i>R</i>)-CH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ Me	CH ₃	H	BF ₃ ×Et ₂ O/ROH, 25°C, 24 ч	—	[73]
109f	(<i>S</i>)-CH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ Me	CH ₃	H	—	—	[73]
109g	(<i>S</i>)-CH(CH ₃)CH ₂ CO ₂ Me	CH ₃	H	—	—	[73]
109h	(<i>R</i>)-CH(CH ₃)CH ₂ CO ₂ Me	CH ₃	H	—	—	[73]
109j	(<i>R</i>)-CH ₂ CH(CH ₃)CO ₂ H	CH ₃	H	(1) KOH, (2) AcOH	—	[73]
109k	(<i>S</i>)-CH ₂ CH(CH ₃)-CO ₂ H	CH ₃	H	—	—	[73]
109l	(<i>S</i>)-CH(CH ₃)CH ₂ -CO ₂ H	CH ₃	H	—	—	[73]
109m	(<i>R</i>)-CH(CH ₃)CH ₂ -CO ₂ H	CH ₃	H	—	—	[73]

В работе [14] приведены данные по изучению цитотоксичности артемизинина **1** по отношению к клеткам асцитной опухоли Эрлиха. Артемизинин показал более выраженную цитотоксичность по сравнению с деоксиартемизинином **110**, в котором отсутствует эндопероксидный цикл. Несимметричный димер дигидроартемизина **111** оказался более эффективным, чем симметричный димер **112**, вызывая выраженное ингибирование роста по сравнению с **1**. Кроме того, он вызывал гибель опухолевых клеток при более высоких концентрациях.

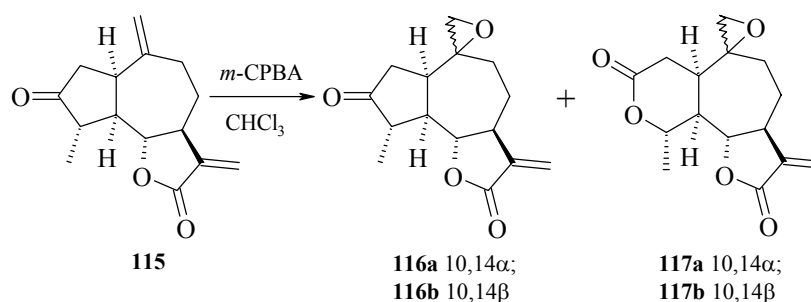




Окислительные превращения α -сантонина при действии KMnO_4 исследованы в работе Пакникара с сотрудниками [76]. Структура диола **113**, который ранее рассматривался как $4\alpha,5\alpha$ -дигидрокси- α -сантонин, пересмотрена авторами данной работы в пользу его $4\beta,5\beta$ -изомера на основании данных ЯЭО. Дальнейшее окисление диола **113** тетраацетатом свинца привело к образованию нового кето-лактона **114**.

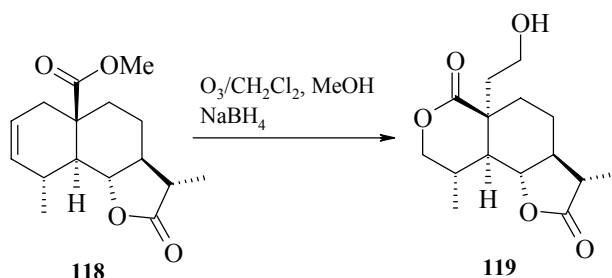


При действии *m*-хлорнадбензойной кислоты (*m*-CPBA) на эстафиатон **115** образуются эпексиды **116a, b** и продукты расширения кольца цикlopentanона по Байеру–Виллигеру **117a, b**. Строение эпексилактона **117a** установлено рентгено-структурным анализом [77–78].



Аналогичные перегруппировки с образованием δ -лактонного кольца наблюдаются также и в случае эпексидирования гвайанолида гроссгемина [79].

В работе Ватанабе [80] приведены результаты и предложена методика озонлиза производных α -сантонина с функционализированным ангулярным заместителем, которые используются как ключевые интермедиаты в синтезе природных соединений. При озонлизе соединения **118** в CH_2Cl_2 в присутствии MeOH при -78°C с последующей обработкой NaBH_4 образуется δ -лактон **119** с выходом 95%.



В заключение следует отметить, что работы в области химических превращений, исследования хемо- и стереоселективных превращений сесквитерпеновых лактонов являются актуальными и позволяют глубже понять химические свойства соединений данного ряда. Модифицированные производные сесквитерпеновых лактонов, обладающие высокой биологической активностью, могут найти практическое применение в медицине и в сельском хозяйстве.

Литература

1. Рыбалко К.С., *Природные сесквитерпеновые лактоны*, М.: Медицина, 1978.
2. Bohlmann F., *Natur. Prod. Chem.* **1986** 65.
3. Marco J.A., Barbera O., in *Studies in Natural Products Chemistry. Structure and Chemistry (Natural Products from the Genus Artemisia L. Part A)*, Rahman A., Ed., Amsterdam: Elsevier, 1990, p. 201.
4. Cane D.E., *Chem. Rev.* **1990** 90 1089.
5. Адекенев С.М., *Хим. природ. соед.* **1995** (1) 29.
6. Fraga B.M., *Natur. Prod. Rep.* **1999** 16 21.
7. Fraga B.M., *Natur. Prod. Rep.* **1999** 16 711.
8. Fraga B.M., *Natur. Prod. Rep.* **2000** 17 483.
9. Hejchman E., Haugwitz R.D., Cushman M., *J. Med. Chem.* **1995** 38 3407.
10. Takahashi T., Eto H., Yoshioka O., US Patent 4 215 049; *РЖХим.* **1981** 50233П.
11. Cho J.Y., Park J., Yoo E.S., *Planta Medica* **1998** 64 594.
12. Beekman A.C., Wierenga P.K., Woerdenbag H.J., *et al.*, *Planta Medica* **1998** 64 7615.
13. Beekman A.C., Woerdenbag H.J., Uden W.V., *et al.*, *J. Nat. Prod.* **1997** 60 252.
14. Beekman A.C., Barentsen A.R.W., Woerdenbag H.J., *et al.*, *J. Nat. Prod.* **1997** 60 325.
15. Adekenov S.M., PCT Int. Appl. WO 9 848 789; *Chem. Abstr.* **1999** 130 480.
16. Avery M.A., Mehrota S., Johnson T.L., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1996** 39 4149.
17. O'Neil P.M., Bishop L.P., Storr R.C., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1996** 39 4511.
18. Avery M.A., Fan P., Karle J.M., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1996** 39 1885.
19. Avery M.A., Mehrota S., Bonk J.D., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1996** 39 2900.
20. Torok D.S., Ziffer H., Meshnick S.R., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1995** 38 5045.
21. Avery M.A., Bonk J.D., Chong W.K., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1995** 38 5038.
22. Патент США 4 952 603; *РЖХим.* **1991** 130238П.
23. Патент США 593 259; *РЖХим.* **2000** 190137П.

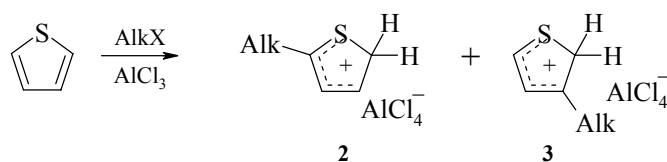
24. Заявка ЕПВ 0 974 354; *РЖХим.* **2000** 19О138П.
25. Заявка ЕПВ 0 974 594; *РЖХим.* **2000** 19О139П.
26. Заявка ЕПВ 0 974 593; *РЖХим.* **2000** 19О140П.
27. Luo X.-D., Shen Ch.-Ch., *Med. Res. Rev.* **1987** 7 29.
28. Avery M.A., Gao F., Chong W.K.M., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1993** 36 4264.
29. Butler A.R., Wu Y.-L., *Chem. Soc. Rev.* **1992** 85.
30. Bhattacharya A.K., Sharma R.P., *Heterocycles* **2000** 51 (7) 1681.
31. Montanaro S., Bardon A., Catalan C.A.N., *Fitoterapia* **1996** 67 (2) 185.
32. Zheng W.F., Tan R.X., Yang L., Liu Z.L., *Spectrosc. Lett.* **1996** 29 1589.
33. Ross G., Prawat H., Walter C.U., *et al.*, *Planta Med.* **1998** 64 673.
34. Passreiter C.M., Sandoval-Ramirez J., Wright C.W., *J. Nat. Prod.* **1999** 62 1093.
35. Vajs V., Todorovic N., Ristic M., *et al.*, *Phytochemistry* **1999** 52 383.
36. Ruengeler P., Lyss G., Castro V., *et al.*, *Planta Med.* **1998** 64 588.
37. Macias F.A., Torres A., Molinillo J.M.G., *et al.*, *Phytochemistry* **1996** 43 1205.
38. Perez de Luque A., Galindo J.C.G., Macias F.A., Jorriin J., *Phytochemistry* **2000** 53 45.
39. Daniewski W.M., Gumulka M., Ptaszynska K., *et al.*, *Eur. J. Entomol.* **1993** 90 65.
40. Szafranski F., Bloszyk E., Drozd B., *Belg. J. Bot.* **1991** 124 60.
41. Адекенов С.М., Кулыясов А.Т., Бердин А.Г. и др., *Тез. Междун. конф. "ВИЧ, СПИД и родственные проблемы"*, СПб, 1999, т. 3, с. 54.
42. Schmidt T.J., *Bioorg. Med. Chem.* **1997** 5 645.
43. Lee S.H., Kim M.J., Bok S.H., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1998** 63 7111.
44. Lee S.H., Kang H.M., Song H.-Ch., Lee K.B.-M., *Tetrahedron* **2000** 56 (27) 4711.
45. Shaikenov T.E., Adekenov S.M., US Patent 29 580 328, 1998.
46. Hewlett M.J., Begley M.J., Groenewegen W.A., *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1996** 1979.
47. Кулыясов А.Т., Едильбаева Т.Т., Турдыбеков К.М. и др., *Хим. прир. соед.* **1999** (1) 71.
48. Karube A., Maruyama M., *Nippon Kagaku Kaishi* **1990** (1) 53.
49. Blay G., Barges V., Cardona L., *Tetrahedron* **2001** (57) 9719.
50. Адекенов С.М., Алебастров О.В., Ралдугин В.А. и др., *Хим. прир. соед.* **2001** (3) 197.
51. Blay G., Cardona L., Garcia B., *et al.*, *Tetrahedron* **1996** 52 (31) 10507.
52. Grieco P.A., Miyashita M., *J. Org. Chem.* **1974** 39 120.
53. Адекенов С.М., Гафуров Н.М., *Хим. прир. соед.* **1992** (5) 518.
54. Ando M., Yoshimura H., *J. Org. Chem.* **1993** 58 (15) 4127.
55. Shimoma F., Kusaka H., Azami H., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1998** 63 (11) 3758.
56. Адекенов С.М., Мухаметжанов М.Н., Кагарлицкий А.Д., Куприянов А.Н., *Хим. прир. соед.* **1982** (5) 655.
57. Adekenov S., in *Arglabin: its Structure, Properties and Usage*, Portsmouth: Economy Printing, 1997, p. 1.
58. Фазылова А.С., Итжанова Х.И., Кулыясов А.Т. и др., *Хим. прир. соед.* **1999** (3) 339.
59. Избосаров М.Б., Заирова Х.Т., Абдуазимов Б.Х., Маликов В.М., *Хим. прир. соед.* **2000** (3) 233.
60. Lawrence N.J., McGown A.T., Nduka J., *et al.*, *Bioorg. Chem. Lett.* **2001** (11) 429.
61. Атажанова Г.А., Кулыясов А.Т., Адекенов С.М., *Хим. прир. соед.* **1999** (2) 188.

62. Yoshikawa M., Hatakeyama S., Inoue Y., Yamahara J., *Chem. Pharm. Bull.* **1993** 41 (1) 214.
63. Bhat U.G., Kulkarni M.M., Supada S.R., Nagasampagi B.A., *Indian J. Chem., Sect. B* **1989** 28 (7) 543.
64. Адекенов С.М., Гафуров Н.М., Турдыбеков К.М. и др., *Хим. прир. соед.* **1991** (6) 782.
65. Hejchman E., Haugwitz R.D., Cushman M., *J. Med. Chem.* **1995** 38 (17) 3407.
66. Адекенов С.М., Кагарлицкий А.Д., *Химия сесквитерпеновых лактонов*, Алма-Ата: Гылым, 1990.
67. Singh S., Goyal R., Gupta S.K., *et al.*, *Indian J. Chem., Sect. B* **1993** 32 (12) 1229.
68. Salazar I., Diaz E., *Tetrahedron* **1979** 35 815.
69. Collado I.G., Madero J.G., Massanet G.M., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1990** 31 (40) 5795.
70. Collado I.G., Alonso M.S., Hernandez-Galan R.H., *et al.*, *Tetrahedron* **1994** 50 (35) 10531.
71. Cardona L., Garcia B., Pedro J.R., Ruiz D., *Tetrahedron* **1994** 50 (18) 5527.
72. Pu Y.M., Zifer H., *J. Labell. Compds. Radiopharm.* **1993** 33 (11) 1013.
73. Lin A.C., Lee M., Klayman D.L., *J. Med. Chem.* **1989** 32 (6) 1249.
74. El-Feraly F.S., Al-Yahya M.A., Orabi K.Y., *et al.*, *J. Nat. Prod.* **1992** 55 (7) 878.
75. Petrov O., Ognyanov I., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1991** 56 1037.
76. Paknikar S.K., Malik B.L., Bates R.B., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1994** 35 (44) 8117.
77. Адекенов С.М., Турмухамбетов А.Ж., Турдыбеков К.М., *Известия АН Респ. Казахстан, Сер. хим.* **1992** (4) 79.
78. Адекенов С.М., Гафуров Н.М., Турмухамбетов А.Ж., *Хим. прир. соед.* **1991** (5) 648.
79. Адекенов С.М., *Дисс. д-ра хим. наук*, М.: ИБОХ РАН, 1992.
80. Watanabe M., Harada N., *J. Org. Chem.* **1995** 60 (22) 7372.

телями [11–13]. σ -Комплексы, полученные из тиофена **2a**, 2-метил- **2b** и 2,5-диметилтиофена **2c**, а также 2-(метилтио)- (**2d**, R = MeS, R' = H) и 2-метил-5-(метилтио)тиофена (**2e**, R = MeS, R' = Me), сохраняются в растворе при комнатной температуре без видимых (по спектру ЯМР ^1H) изменений в течение длительного времени (от нескольких суток до нескольких месяцев) [6]. Особенно высокую стабильность проявил 2,5-диметил-2*H*-тиофениевый ион **2c**, который превратился в еще более стабильный изомерный 3,5-диметил-2*H*-тиофениевый ион после хранения при комнатной температуре в течение нескольких лет [7].

Стабильность рассматриваемых σ -комплексов и легкость их образования в существенной степени определяются природой противоиона. Так, по данным работы [1], тиофен и алкилтиофены образуют в HF катионы, которые устойчивы лишь до -40°C , в системе HF–BF₃ те же σ -комплексы стабильны уже до -20°C , а ион 2,5-диметил-2*H*-тиофения, генерированный в HF–SbF₅, достаточно устойчив даже при 60°C . Одной из причин, обнаруженной нами, необычно высокой стабильности 2*H*-тиофениевых ионов несомненно является прочность противоиона AlCl₄[–]; вероятно, стабильность рассматриваемых σ -комплексов обусловлена также и благоприятными условиями сольватации. Вместе с тем важнейшей причиной прочности тиофениевых ионов являются особенности их структуры, прежде всего возможность делокализации положительного заряда с участием атома серы тиофенового кольца, что было выявлено и при изучении методом масс-спектрометрии с химической ионизацией реакций тиофеновых соединений с электрофилами в газовой фазе, когда отсутствуют противоионы и сольватация [14].

Высокая стабильность тиофениевых ионов позволила использовать для их генерации принципиально новый метод – алкилирование тиофена алкилгалогенидами в присутствии эквимольного количества хлорида алюминия [15]. Вследствие известной низкой селективности алкилирования продукты представляют собой смеси 5-алкил-2*H*- (**2b**, **f–h**) и 3-алкил-2*H*-тиофениевых ионов (**3b**, **f–h**), депротонирование которых приводит к соответствующим смесям 2- и 3-алкилтиофенов (табл. 1). Взаимодействие тиофена с алкилгалогенидами в присутствии AlCl₃ должно приводить первоначально к возникновению ионов, которые имеют в геминальном узле водород и алкильную группу, т.е. "нормальных" σ -комплексов, соответствующих алкилированию. Последние, очевидно, претерпевают далее изомеризацию с миграцией протона, превращаясь в более стабильные ионы с двумя атомами водорода в геминальном узле. Существенно подчеркнуть, что стабильность тиофениевых ионов позволяет при использовании эквимольного, а не каталитического, как обычно, количества AlCl₃ остановить алкилирование на стадии монозамещения, даже если алкилгалогенид берется в качестве растворителя [15].



Alk = Me (**b**), Et (**f**); *i*-Pr (**g**), *t*-Bu (**h**)

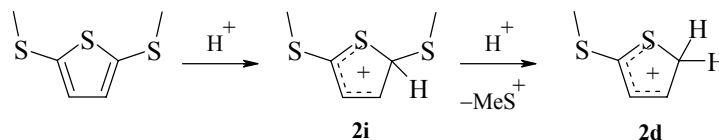
Таблица 1. Соотношение 2- и 3-алкилтиофенов, образующихся при алкилировании тиофена в присутствии эквимольного количества AlCl_3

Реагент	MeBr	EtBr	<i>i</i> -PrCl	<i>t</i> -BuCl
Температура, °C	–10	–20	–70	–70
Соотношение 2- и 3-изомеров	73 : 27	65 : 35	60 : 40	83 : 17

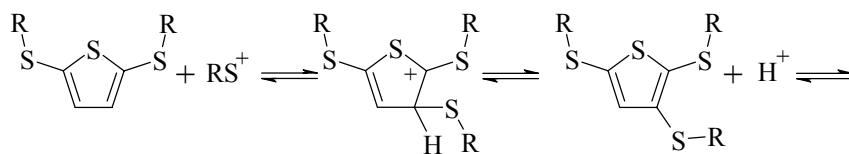
Большое влияние на стабильность тиофениевых ионов оказывают природа заместителей и расположение последних в тиофеновом ядре: 2,4-бис-(алкилтио)-тиофены превращаются в соответствующие стабильные тиофениевые ионы в трифторуксусной кислоте [8] или в инертном растворителе при действии HCl в присутствии SnCl_4 [16].

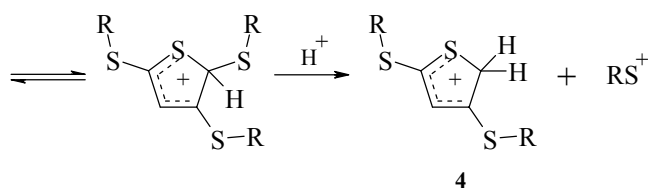
Диспропорционирование замещенных тиофениевых ионов и его использование в органическом синтезе

Образование σ -комплексов обратимо, причем отщепляться могут не только протоны, но и другие электрофильные частицы, находящиеся в геминальном узле. Именно такого рода процесс мы наблюдали в случае 2,5-бис(метилтио)-2*H*-тиофениевого иона **2i** [6], который, в отличие от 2-(метилтио)-**2d** и 2-метил-5-(метилтио)-2*H*-тиофениевого **2e** ионов, стабилен лишь при низких температурах, а выше -40°C отщепляет группу MeS (вероятно, в виде катиона), превращаясь в ион **2d**.



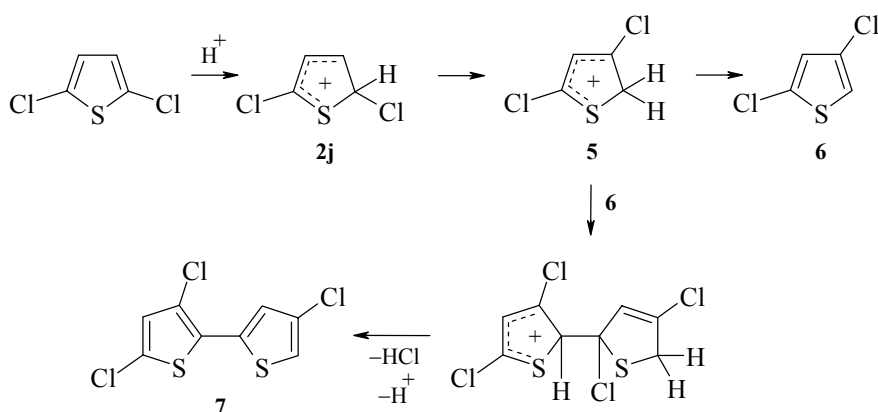
При недостатке HCl или при проведении протонирования в трифторуксусной кислоте в реакционной среде присутствует некоторое количество бис-сульфида, который подвергается электрофильному сульфенилированию. Реакция протекает как межмолекулярное диспропорционирование и приводит к гамме продуктов, главным из которых является 2,4-бис-сульфид (выход около 50%), поэтому данное превращение можно использовать для препаративной изомеризации 2,5-бис-сульфидов в труднодоступные 2,4-изомеры [8]. Движущей силой реакции является образование 2,4-бис(алкилтио)тиофениевых ионов типа **4**, структура которых обеспечивает особенно благоприятные условия для делокализации положительного заряда.





Диспропорционирование наблюдается и в случае алкилтиофениевых ионов. Легче всего мигрирует *трет*-бутильная группа. Это позволяет, в частности, превратить образующуюся при *трет*-бутировании тиофена в присутствии эквимольного количества AlCl_3 смесь 2- и 3-изомеров в соотношении 83 : 17 в 2-*трет*-бутилтиофен, содержащий лишь небольшую примесь (3%) 3-изомера, путем простого выдерживания при комнатной температуре в течение 1–2 суток смеси соответствующих тиофениевых ионов [7]. В качестве одного из продуктов диспропорционирования при этом в небольшом количестве в виде соответствующего σ -комплекса получается 2,4-ди-*трет*-бутилтиофен, который, естественно, удобнее приготовить [17] из смеси 2,4- и 2,5-изомеров, получаемой, например, *трет*-бутированием тиофена в присутствии SnCl_4 . Аналогичное превращение продуктов изопротилирования и этилирования требует либо повышения температуры (до 80°C), либо очень длительного выдерживания смеси соответствующих σ -комплексов при комнатной температуре [9]. В случае несимметрично замещенных 2-метил- и 2-этил-5-*трет*-бутилтиофенов аналогичную миграцию при комнатной температуре претерпевает только *трет*-бутильная группа, что может служить методом синтеза труднодоступных 2-алкил-4-*трет*-бутилтиофенов [18].

Галогензамещенные тиофениевые ионы, как правило, нестабильны и могут быть зафиксированы методом ЯМР ^1H лишь при температурах не выше -30°C [19]. Диспропорционирование 2,5-дибром-2*H*-тиофениевого иона с образованием ионов 5-бром- и 3,5-дибром-2*H*-тиофения в работе [19] наблюдалось при повышении температуры от -50 до -10°C [19]. Для хлортиофениевых ионов процессы диспропорционирования столь же четко зафиксировать не удалось.



Существенно отметить, что ион 2,4-дихлор-2*H*-тиофения **5** достаточно стабилен при комнатной температуре и является главным продуктом превращения менее устойчивого иона 2,5-дихлор-2*H*-тиофения **2j**. Последнее обстоятельство было использовано нами для препаративного получения труднодоступного 2,4-дихлор-тиофена **6** из 2,5-изомера, причем в качестве побочного продукта образуется 3,5,4'-трихлор-2,2'-битиофен **7**, возникающий, вероятно, в результате взаимодействия иона **5** с дихлоридом **6** [10].

Тиофениевые ионы как реагенты в реакциях электрофильного замещения и присоединения

Приведенное выше взаимодействие 2,4-дихлортиофена **6** с 3,5-дихлор-2*H*-тиофениевым ионом **5**, приводящее к битиофену **7**, является реакцией электрофильного замещения, в которой катион **5** играет роль электрофила. К числу подобных процессов относится кислотная олигомеризация тиофена и его замещенных, которую ранее было принято называть осмолением. На ключевую роль тиофениевых ионов при кислотной олигомеризации впервые указали еще в 1950 г. Хартоу и сотрудники [20], выделившие так называемый тример тиофена и на основе выдвинутого ими механизма предложившие его структуру, которая позднее была подтверждена методом РСА [21].

Родственные превращения наблюдаются при сочетании 2-арилтиофенов на катионообменной смоле [22], приводящем к 5,5'-диарил-2,3-битиофенам. Роль субстрата может играть и другое ароматическое соединение. Например, при взаимодействии бензо[*b*]тиофена с различными производными бензола в присутствии AlCl_3 или TiCl_4 , протекающем, по мнению авторов работы [23], через С-протонирование, получают арилзамещенные 2,3-дигидробензо[*b*]тиофены – продукты формального присоединения ароматической молекулы по двойной связи тиофенового цикла.

Наиболее интересными в препаративном плане представляются результаты, полученные Соне с сотрудниками (см. обзор [24]) при исследовании превращений хлорзамещенных тиофениевых ионов, в которых последние играют роль своеобразных "алкилирующих" агентов. Так, 2-хлортиофен при реакциях с различными ароматическими соединениями в присутствии хлорида алюминия превращается в соответствующие 2-арилтиофены **8** [13] (табл. 2).

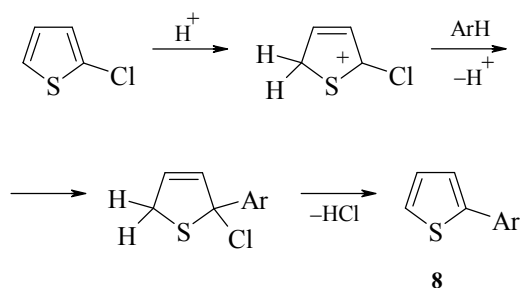


Таблица 2. Получение 2-арилтиофенов из 2-хлортиофена и ароматических соединений в присутствии $AlCl_3$ (соотношение 1 : 1 : 1)

Ароматическое соединение	Основной продукт	Выход, %
Анизол	2-(4-метоксифенил)тиофен	44
2-метиланизол	2-(2-метил-4-метоксифенил)тиофен	51
3-метиланизол	2-(3-метил-4-метоксифенил)тиофен	53
1,3-диметоксибензол	2-(2,4-диметоксифенил)тиофен	55
1-метоксинафталин	2-(4-метокси-1-нафтил)тиофен	83
2-этоксинафталин	2-(2-этокси-1-нафтил)тиофен	59

Результат реакции существенным образом зависит от активности ароматического соединения в условиях электрофильного замещения. Так, при проведении реакции со смесью 2-хлортиофена и бензола, несмотря на пятикратный избыток последнего, обнаружены лишь следы 2-фенилтиофена, а практически единственным продуктом является 5-хлор-2,2'-битиофен, выделенный с выходом 44% [13], иначе говоря, 2-хлортиофен является не только источником электрофильного агента, но также выполняет роль субстрата. Более активные ароматические соединения успешно конкурируют с 2-хлортиофеном, так что, например, эквимольные смеси последнего с 2,4-диметоксибензолом или 1-метоксинафталином в аналогичных условиях превращаются в 2-(2,4-диметоксифенил)тиофен (**8**, $Ar = 2,4-(MeO)_2C_6H_3$) и 2-(4-метокси-1-нафтил)тиофен (**8**, $Ar = \alpha-(4-MeOC_{10}H_6)$) в качестве практически единственных продуктов с выходами 55 и 83% соответственно [13].

Продуктами реакций 2,5-дихлортиофена с ароматическими соединениями являются 4-арил-2-хлортиофены **9**, причем даже 4-фенил-2-хлортиофен выделен с выходом 62% [25] (табл. 3).

Таблица 3. Получение 4-арил-2-хлортиофенов из 2,5-дихлортиофена и ароматических соединений в присутствии $AlCl_3$ (соотношение реагентов 1 : 3 : 1, соответственно)

Ароматическое соединение	Продукт	Выход, %
бензол	4-фенил-2-хлортиофен	62
толуол	4-(4-метилфенил)-2-хлортиофен	54
этилбензол	4-(4-этилфенил)-2-хлортиофен	66
м-ксилол	4-(2,4-диметилфенил)-2-хлортиофен	63
тетралин	4-(3,4-тетраметилфенил)-2-хлортиофен	63
нафталин	4-(2-нафтил)-2-хлортиофен	52

В свою очередь, из 4-арил-2-хлортиофенов **9** при их взаимодействии с ароматическими соединениями образуются соответствующие 2,4-диарилтиофены **10** [26].

Отметим, что 3-арил-2-хлортиофены также превращаются в 2,4-диарилтиофены **10** [27] (табл. 4).

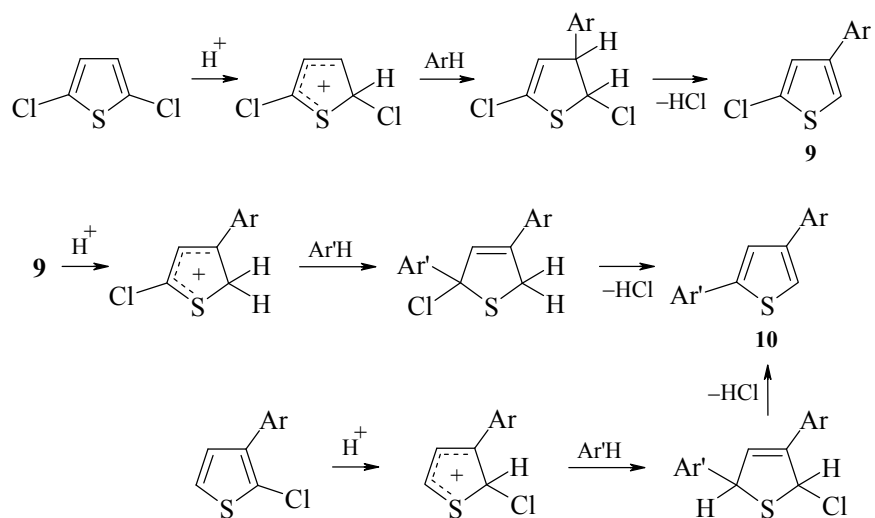
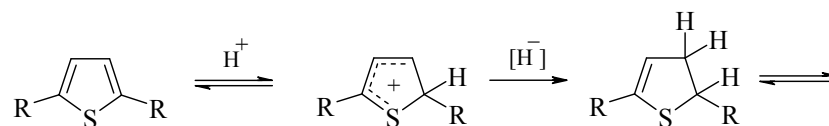
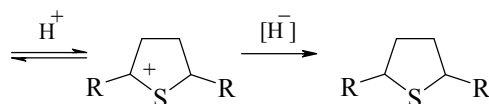


Таблица 4. Получение 2,4-диарилтиофенов из 3-арил-2-хлортиофенов и анизол в присутствии AlCl_3 (соотношение реагентов 1 : 8 : 1, соответственно)

3-Арил-2-хлортиофен	Продукт	Выход, %
3-фенил-2-хлортиофен	2-(4-метоксифенил)-4-фенилтиофен	56
3-(<i>n</i> -толил)-2-хлортиофен	2-(4-метоксифенил)-4-(<i>n</i> -толил)тиофен	43
3-(<i>n</i> -этилфенил)-2-хлортиофен	2-(4-метоксифенил)-4-(<i>n</i> -этилфенил)хлортиофен	46
3-(4-метоксифенил)-2-хлортиофен	2,4-ди(4-метоксифенил)тиофен	45

Тиофениевые ионы играют ключевую роль не только в приведенных выше реакциях электрофильного замещения, но и обеспечивают саму возможность некоторых реакций присоединения. Имеются в виду процессы ионного гидрирования производных тиофена, которые протекают как повторяющиеся последовательные реакции протонирования и присоединения гидрид-иона [28–31].





Реакции обычно проводятся при действии трифторуксусной кислоты и триэтилсилана (табл. 5).

Первая стадия реакции – протонирование тиофенового соединения – зависит, естественно, от нуклеофильности конкретного производного тиофена, определяющей равновесную концентрацию образующегося *2H*-тиофениевого иона. Незамещенный тиофен гидрируется очень медленно, однако введение одной или двух алкильных групп приводит к резкому ускорению реакции [28, 29]. Вторая стадия – присоединение гидрид-иона к *2H*-тиофениевому иону – протекает необратимо, что сдвигает равновесие, установившееся на первой стадии. В результате последующих протонирования образовавшегося дигидротиофена и присоединения гидрид-иона к возникшему при этом катиону последний превращается в тетрагидротиофен.

Ускорение ионного гидрирования может быть достигнуто благодаря повышению кислотности среды, катализу, например с помощью эфирата трехфтористого бора, или в результате проведения реакции в системе $\text{HSiEt}_3\text{--HCl/AlCl}_3$, т.е. в условиях, обеспечивающих стабильность тиофениевых ионов [30, 31].

Таблица 5. Ионное гидрирование тиофенов в системе $\text{CF}_3\text{COOH--HSiEt}_3$ при 50°C

Исходный тиофен	Соотношение тиофен : HSiEt_3 : CF_3COOH	Длительность реакции, ч	Продукты реакции	Выход, %
тиофен	1 : 2 : 10	80	тетрагидротиофен	15
			дигидротиофен	30
2-метилтиофен	1 : 2 : 7	20	2-метилтетрагидротиофен	80
2,5-диметилтиофен	1 : 2 : 7	20	2,5-диметилтетрагидротиофен	80
3-метилтиофен	1 : 2 : 9	80	3-метилтетрагидротиофен	60
3,4-дифенилтиофен	1 : 5 : 20	50	3,4-дифенилтетрагидротиофен	70
1,6-ди(2-тиенил)-гексан	1 : 4 : 8	30	1,6-ди(тетрагидро-2-тиенил)-гексан	70
2,5-ди- <i>трет</i> -бутилтиофен	1 : 3 : 8	50	2,5-ди- <i>трет</i> -бутилтетрагидротиофен	15
2,5-ди(2-тенил)-тиофен	1 : 7 : 13	50	2,5-ди(тетрагидро-2-тенил)тиофен	60
бензо[<i>b</i>]тиофен	1 : 3 : 9	125	2,3-дигидробензо[<i>b</i>]-тиофен	55

Таблица 5. Продолжение

2-метилбензо[<i>b</i>]-тиофен	1 : 1 : 7	20	2-метил-2,3-дигидробензо[<i>b</i>]тиофен	80
3-метилбензо[<i>b</i>]-тиофен	1 : 1 : 7	20	3-метил-2,3-дигидробензо[<i>b</i>]тиофен	90
<i>трет</i> -бутил-2-тиенилсульфид	1 : 3 : 10	20	тетрагидротиофен	70
ди(2-тиенил)ди-сульфид	1 : 3 : 10	20	тетрагидротиофен	50
			тиофен	20
<i>трет</i> -бутил(2-тенил)сульфид	1 : 3 : 10	20	2-метилтетрагидротиофен	50
2-тиофен-карбальдегид	1 : 4 : 80	30	ди(тетрагидро-2-тениловый) эфир	65
2-ацетилтиофен	1 : 5 : 10	50	2-этилтетрагидротиофен	55
2-бензоилтиофен	1 : 5 : 9	30	2-бензилтетрагидротиофен	75
5-(2-тиенил)-валериановая кислота	1 : 2 : 7	30	5-(тетрагидро-2-тиенил)-валериановая кислота	65

Электроноакцепторные заместители, устойчивые в условиях ионного гидрирования, например, карбоксильная группа, атом галогена дезактивируют тиофеновое кольцо. Наличие ацильного заместителя, восстанавливающегося при ионном гидрировании, не препятствует рассматриваемой реакции, но ее продуктами оказываются соответствующие алкилтиофены в случае кетонов и тениловые эфиры в случае альдегидов. Сульфиды ряда тиофена при ионном гидрировании цикла претерпевают восстановительное расщепление связей C–S боковой цепи.

Оптимизация ацилирования тиофенов в присутствии хлорида алюминия

Как отмечено во введении, при ацилировании тиофена и его гомологов в присутствии хлорида алюминия за счет возникающего в ходе реакции хлористого водорода образуются стабильные 2*H*-тиофениевые ионы, что существенно снижает выходы кетонов. Естественно, образование таких σ -комплексов, продуктов α -C-протонирования исходных соединений, нежелательно при препаративном получении кетонов. В большинстве случаев никаких проблем не возникает, поскольку в обычно используемых в ряду тиофена условиях ацилирования – в присутствии четыреххлористого олова с использованием бензола в качестве растворителя [32] – стабильные σ -комплексы не образуются, и выходы кетонов достигают 80–85%. Вместе с тем хлорангидриды, содержащие электроноакцепторные заместители, практически не вступают в реакции при использовании тетрахлорида олова в качестве конденсирующего агента [33]. Как было недавно показано для хлорацетилхлорида, оксалилхлорида и дихлорида квадратной кислоты, нежелательное в

таких случаях образование стабильных 2*H*-тиофениевых ионов может быть подавлено добавлением разрушающего их основания (например, пиридина) [34, 35] или понижением полярности среды благодаря использованию смесей дихлорэтана с гептаном [36]. Выходы целевых кетонов удастся повысить вплоть до 80–90%.

Заключение

Изложенный материал свидетельствует о том, что стабильные 2*H*-тиофениевые ионы являются не только удобными объектами для изучения частиц подобного типа, но могут быть успешно использованы как реагенты. При этом в ряде случаев с их помощью удастся получить соединения, труднодоступные иными методами. Учитывая простоту генерации 2*H*-тиофениевых ионов, их препаративное использование представляется достаточно перспективным.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 01-03-33150а).

Литература

1. Hogeveen H., *Recl. Trav. Chim.* **1966** 85 1072.
2. Koster P.B., Janssen M.J., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1976** (3) 323.
3. Hart H., Sasaoka M., *J. Am. Chem. Soc.* **1978** 100 4326.
4. Forsyth D.A., Vogel D.E., *J. Org. Chem.* **1979** 44 3917.
5. Hogeveen H., Kellogg R.M., Kuindersma K.A., *Tetrahedron Lett.* **1973** (40) 3229.
6. Беленький Л.И., Якубов А.П., Гольдфарб Я.Л., *ЖОрХ* **1975** 11 424.
7. Belen'kii L.I., Yakubov A.P., *Tetrahedron* **1984** 40 2471.
8. Беленький Л.И., Якубов А.П., Григорьева Н.В., *ЖОрХ* **1978** 14 641.
9. Belen'kii L.I., Yakubov A.P., *Tetrahedron* **1986** 42 759.
10. Belen'kii L.I., Gromova G.P., Krayushkin M.M., *Gazz. Chim. Ital.* **1990** 120 365.
11. Yokoyama Y., Yamashita Y., Takahashi K., Sone T., *Chem. Lett.* **1981** (6) 813.
12. Yokoyama Y., Yamashita Y., Takahashi K., Sone T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983** 56 2208.
13. Sone T., Yokoyama R., Okuyama Y., Sato K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986** 59 83.
14. Каденцев В.И., Беленький Л.И., Колотыркина Н.Г., Чижов О.С., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1982** (1) 85.
15. Беленький Л.И., Якубов А.П., Бессонова И.А., *ЖОрХ* **1977** 13 364.
16. Гольдфарб Я.Л., Калик М.А., Шульц Н.А., Беленький Л.И., *ЖОрХ* **1979** 15 1289.
17. Краюшкин М.М., Локтионов А.А., Беленький Л.И., *ХГС* **1988** (8) 1034.
18. Беленький Л.И., Громова Г.П., Краюшкин М.М., *ХГС* **1993** (8) 1040.
19. Yamashita Y., Yoshino O., Takahashi K., Sone T., *Magn. Reson. Chem.* **1986** 24 699.
20. Meisel S.L., Johnson G.C., Hartough H.D., *J. Am. Chem. Soc.* **1950** 72 1910.
21. Curtis R.F., Jones D.M., Ferguson G., *et al.*, *Chem. Commun.* **1969** (4) 165.

22. Sone T., Kubo M., Kanno T., *Chem. Lett.* **1982** (8) 1195.
23. Clark P.D., Clarke K., Ewing D.F., Scrowston R.M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980** (3) 677.
24. Sone T., Sato K., *Bull. Yamagata Univ.* **1999** 25 (2) 69.
25. Sone T., Inoue M., Sato K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988** 61 3779.
26. Sone T., Sato K., *Abstr. 16th Int. Congress of Heterocyclic Chemistry*, Bozman, Montana (USA), 1997, POII-249.
27. Sone T., Sato K., Umetsu Y., *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994** 67 2187.
28. Парнес З.Н., Болестова Г.И., Беленький Л.И., Курсанов Д.Н., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1973** (8) 1918.
29. Kursanov D.N., Parnes Z.N., Bolestova G.I., Belen'kii L.I., *Tetrahedron* **1975** 31 311.
30. Parnes Z.N., Lyakhovetsky Yu.I., Kalinkin M.I., *et al.*, *Tetrahedron* **1978** 34 1703.
31. Курсанов Д.Н., Парнес З.Н., Калинин М.И., Лойм Н.М., *Ионное гидрирование*, Москва: Химия, 1979, с. 61.
32. Синтезы органических препаратов, сб. 2, М.: Изд-во иностранной литературы, 1949, с. 76.
33. Беленький Л.И., Якубов А.П., Гольдфарб Я.Л., *ЖОрХ* **1970** 6 2518.
34. Ширинян В.З., Костерина Н.В., Колотаев А.В. и др., *ХГС* **2000** (2) 261; поправка см. *ХГС* **2000** (3) 431.
35. Ширинян В.З., Краюшкин М.М., Беленький Л.И. и др., *ХГС* **2001** (1) 81.
36. Краюшкин М.М., Ширинян В.З., Беленький Л.И. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **2002** (8) 1392.

Карбаматы и их производные в синтезе азотсодержащих гетероциклов

Великородов А.В.

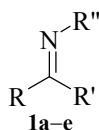
Астраханский государственный педагогический университет
414000, Астрахань, пл. Шаумяна, 1

Введение

Карбаматы и их полифункциональные производные нашли широкое применение в синтезе разнообразных азотсодержащих гетероциклов, в том числе и природных соединений. Важнейшие методы получения N-гетероциклов с использованием карбаматов основаны на реакциях циклоприсоединения и замыкания цикла.

Реакции циклоприсоединения

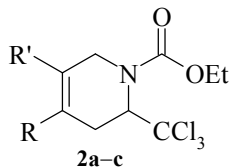
Эти реакции имеют большое значение в синтезе тетрагидропиридинов. N-Алкокси-карбонилимины **1a–e** при взаимодействии с 1,3-диенами выступают в качестве гетеродиенофилов [1, 2].



a R = R' = R'' = CO₂Et; **b** R = CCl₃, R' = H, R'' = CO₂Et;
c R = CCl₃, R' = H, R'' = CO₂Me; **d** R = R' = H, R'' = CO₂Et;
e R = R' = CO₂Me, R'' = Boc

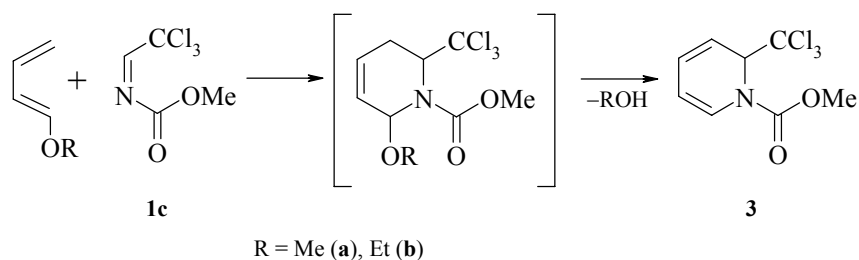
Этиловый эфир азометинтрикарбоновой кислоты **1a** при нормальном давлении реагирует только с цикlopentadiеном, а с фураном, 2,3-диметилбутадиеном, изопреном, 1-фенилбутадиеном, циклогексадиеном – только при повышенном давлении, давая соответствующие аддукты гетерореакции Дильса–Альдера [1].

Более активный азометин **1b** в отличие от **1a** реагирует с 1,3-диенами уже при нормальном давлении [2]. Взаимодействием N-(2,2,2-трихлорэтилиден)-алкокси-карбонилимина **1b** с бутадиеном, изопреном, 2,3-диметилбутадиеном были получены замещенные 1-этоксикарбонил-2-трихлорметил-1,2,3,6-тетрагидропиридины **2a–c**.

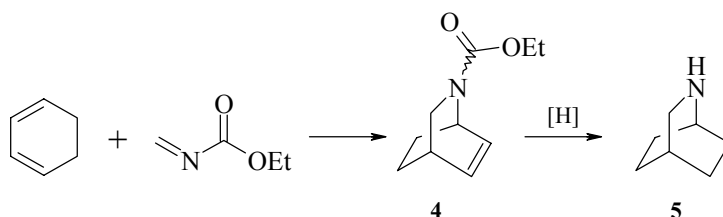


R = R' = H (**a**); R = Me, R' = H (**b**); R = R' = Me (**c**)

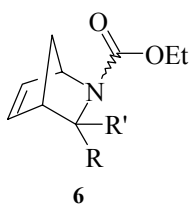
Авторы статьи [3] нашли, что взаимодействие имида **1c** с алкоксидиенами (0°C, в бензоле) приводит с выходами ~80% к 1-метоксикарбонил-2-трихлорметил-1,2-дигидропиридину **3**.



Кава и Уилкенс [4] установили, что карбамат **1d** в присутствии эфира трехфтористого бора конденсируется с циклогекса-1,3-диеном с образованием 2-карбэтоксигекса-2-азабисцикло[2,2,2]окт-5-ена **4**, который далее может быть восстановлен в изохинуклидин **5**.



Реакция соединения **1b** с цикlopentадиеном лишена региоспецифичности и приводит к образованию двух изомерных аддуктов в соотношении 2 : 1. Преобладающий изомер имеет структуру **6a** с *экзо*-ориентацией трихлорметильной группы.



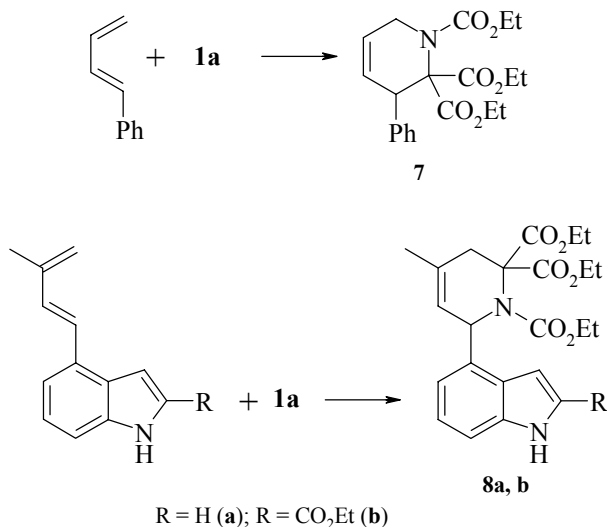
R = H, R' = CCl₃ (**a**); R = CCl₃, R' = H (**b**)

Стереонаправленность этой реакции авторы [5] объяснили с точки зрения правила максимального накопления ненасыщенности [6] в реакции Дильса–Альдера.

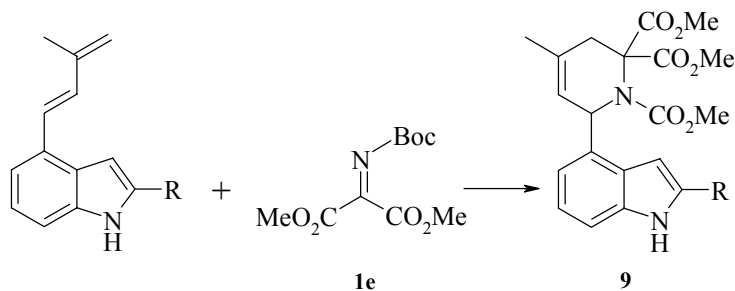
Такое объяснение не является вполне строгим, так как, во-первых, до сих пор остается не решенным вопрос о *син-анти*-изомерии у иминов типа **1** и, во-вторых,

не учтена возможность инверсии пары *n*-электронов у атома азота, что затрудняет использование правила *эндо*-присоединения для таких реакций.

В случае несимметричных 1,3-диенов регионаправленность реакции не всегда очевидна. Так, при взаимодействии имина **1a** с фенилбутадиеном образуется аддукт **7**, а в аналогичной реакции с индолилизопреном – продукт "обратного" присоединения **8** [1].

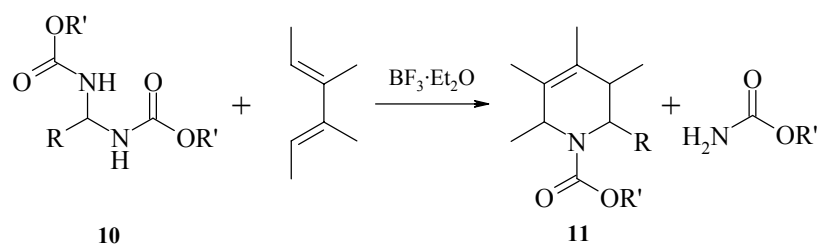


Удовлетворительного объяснения этому явлению в работе [1] не приводится. Попытки изменить направленность реакции путем увеличения стерических препятствий при замене азометина **1a** на соединение **1e**, содержащее Вос-группу при атоме азота и геминальные метоксикарбонильные группы при атоме углерода, не привели к успеху: единственным продуктом оказался тетрагидропиридин **9**.

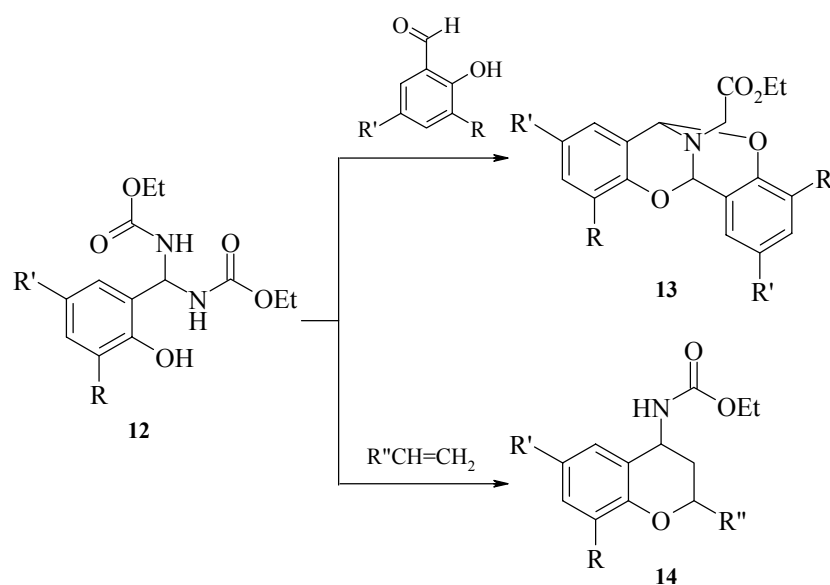


Вместо малостабильных иминных гетеродиенофилов **1a–e** целесообразно использовать некоторые их более устойчивые предшественники, способные образовывать гетеродиенофил непосредственно в процессе реакции при нагревании или под действием катализаторов. Например, сообщалось [7–11], что N,N-метилен- и N,N-арилиденбискарбаматы **10** способны реагировать с сопряженными

диенами в присутствии эфирата трехфтористого бора, давая замещенные N-алкоксикарбонил-1,2,3,6-тетрагидропиридины **11**. Из бутадиенов только замещенные бутадиены дают хорошие выходы [11, 12].

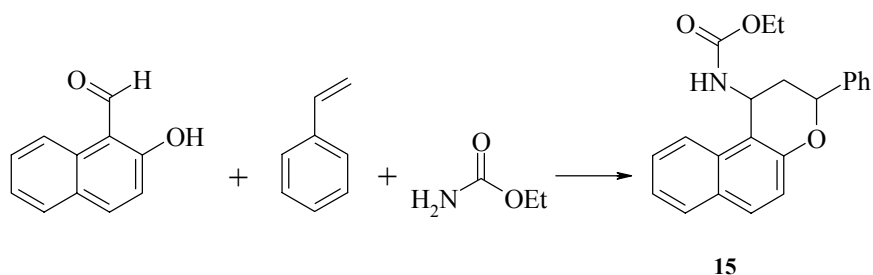


В продолжение этих исследований найдено, что бискарбаматы **12**, полученные из *o*-гидроксibenзальдегидов, могут реагировать со вторым эквивалентом альдегида, давая тетрациклические *бис*-N,O-ацетали **13**, а с олефинами превращаются в хроманы **14** [12].

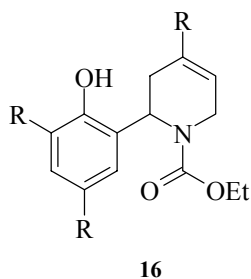


Соединение **13** образуется также при нагревании салицилового альдегида и двух эквивалентов этилкарбамата в присутствии эфирата трехфтористого бора с азеотропной отгонкой воды. Катализаторами могут служить также хлорид алюминия и концентрированная соляная кислота.

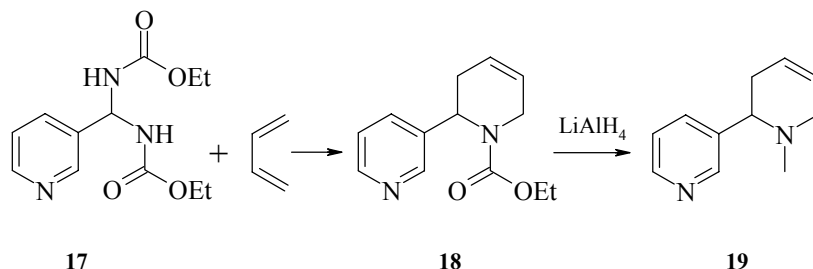
Конденсацией 2-гидроксинафталяльдегида со стирилом и этилкарбаматом получен бензофлаван **15**.



С диенами образуется 2-винильный гомолог наряду с небольшими количествами производного тетрагидропиридина **16**.

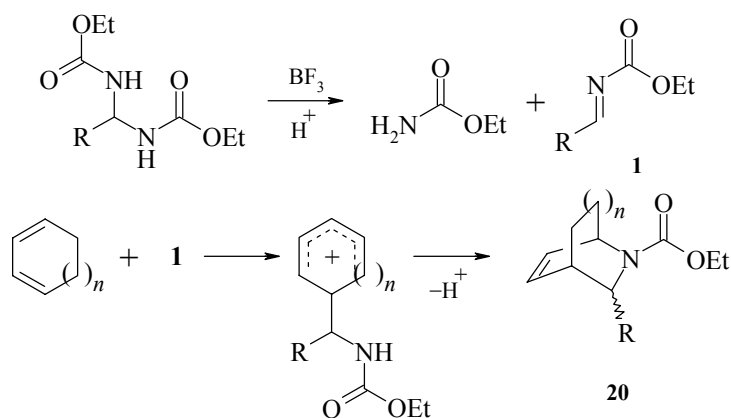


Конденсацией бискарбамата 3-пиридинальдегида **17** с бутадиеном в присутствии значительного избытка BF_3 получено соединение **18**, восстановление сложноэфирной группы в котором с помощью LiAlH_4 приводило к *d,l*-анатабину **19** [13].



Два эквивалента резорцина реагируют с замещенным или незамещенным карбаматом с получением производного ксантена [14] (цит. по [12]).

Изучение взаимодействия различных N,N-бензилиденбискарбаматов с сопряженными пяти-, шести-, семи- и восьмичленными циклическими диенами [15, 16] показало, что бициклические уретаны **20** образуются во всех случаях, кроме циклоокта-1,3-диена. На основании анализа стереохимии продуктов реакции сделан вывод, что взаимодействие метиленбискарбаматов с сопряженными диенами протекает как ступенчатый циклический процесс через *E*-форму протонированного иминоуретана.

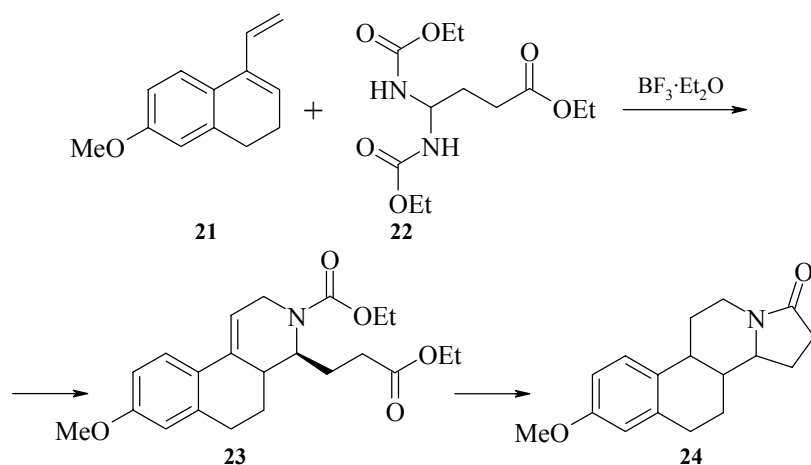


Аналогичные результаты были получены [17] при изучении взаимодействия норборнадиена с метиленбискарбаматами в присутствии эфира трехфтористого бора.

Интересно отметить [18], что N,N-бензилиденбисамиды взаимодействуют с сопряженными диенами в присутствии кислотных катализаторов, образуя наряду с 1,2,5,6-тетрагидропиридинами также изомерные им 5,6-дигидро-4*H*-1,3-оксазины. Образование последних в качестве побочных продуктов аналогичных реакций N,N-дбензилиденбисалкилкарбаматов не отмечалось [10].

Реакция замещенных метиленбискарбаматов с замещенными 1,3-диенами нашла применение для синтеза ряда труднодоступных соединений, например, изохиноклидина из метиленуретана и циклогексадиена [3], алкалоидов *d,l*-анатабина и *d,l*-N-метиланатабина [13].

Замещенные метиленбискарбаматы были использованы Хьюсманом [19] для синтеза азастероидов. Им было показано, что взаимодействие диена **21** с метиленбискарбаматом **22** приводит к образованию трициклического аддукта **23**, который после гидролиза сложноэфирной группы и декарбоксилирования циклизуется с образованием 1,3-азастероида **24**.



Замена этоксикарбонильной группы в молекуле метиленбискарбамата на бензилоксикарбонильную приводит к увеличению выхода конечного продукта реакции. Этот метод успешно использован также для синтеза 11-оксо-14-азастероидов.

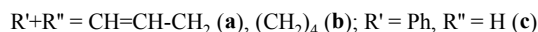
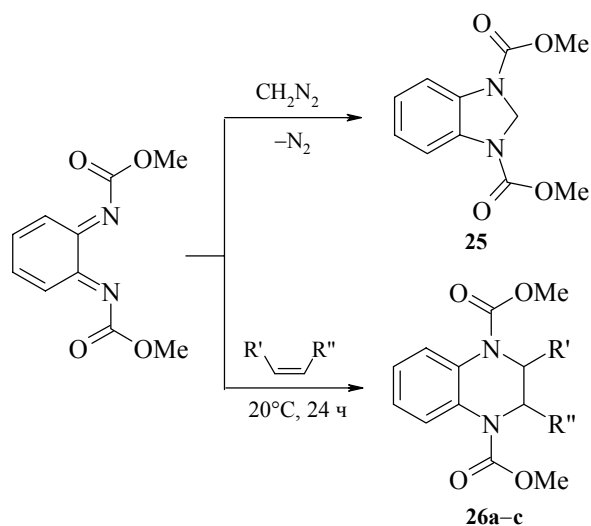
Таким образом, синтез замещенных 1,2,5,6-тетрагидропиридинов, основанный на конденсации сопряженных диенов с активированными имидами или их устойчивыми производными, способными каталитически или термически превращаться в активированный иминосодержащий диенофил, из-за его одностадийности, простоты, доступности исходных веществ получил широкое применение.

N-Карбометокси-1,2-дигидропиридины, полученные по реакции солей N-метоксикарбонилпиридиния с боргидридом натрия [20], либо с реактивом Гриньяра [21], являются ценными полупродуктами в синтезе других азаетероциклов [20, 22].

Хорошо известны также реакции циклоприсоединения карбаматов, происходящие с участием других активных функций.

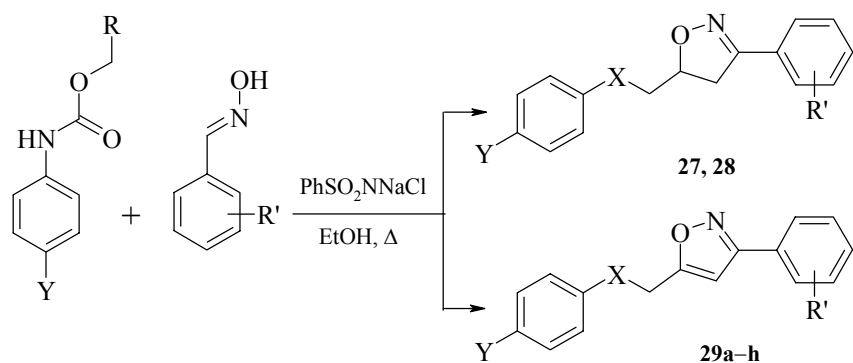
Взаимодействием метил-N-(*n*-нитрозофенил)карбамата с 1,3-диенами в CH_2Cl_2 при 25°C получены карбаматные производные 1,2-оксаина с достаточно высокими выходами [23]. Регионаправленность присоединения этилсорбата к упомянутому гетеродиенофилу установлена посредством превращения соответствующего аддукта под действием метанольного раствора гидроксида калия при 0°C в 3-гидрокси-6-метил-1-(*n*-метоксикарбониламино)фенилпиридон-2 [23, 24].

Взаимодействие диазометана, диазоэтана, этилдиазоацетата с N,N'-диметоксикарбонил-*n*-бензохинондиимином протекает в мягких условиях как реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения с последующей изомеризацией и приводит к образованию соответствующих карбаматных производных индазола [25]. В то же время дифенилдиазометан реагирует с хинондиимидом только при нагревании с образованием производного бицикло[4,1,0]гепт-3-ена.



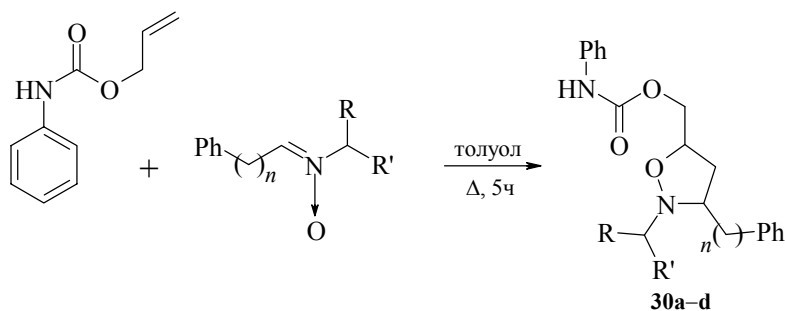
Диазометан реагирует с *o*-бензохинондиимидом *in situ* в $\text{CHCl}_3\text{--Et}_2\text{O}$ при 0°C с образованием дигидробензимидазола **25** [27]. Взаимодействие цикlopентадиена, циклогексена, стирола с *N,N'*-диметоксикарбонил-*o*-бензохинондиимином протекает как реакция диенового синтеза с обратными электронными требованиями и приводит к получению соответствующих тетрагидрохиноксалиновых производных **26** [27, 28].

В присутствии *N*-натрийбензолсульфонилхлорамида взаимодействие аллил-*N*-фенилкарбамата и метил-*N*-(*n*-аллилоксифенил)карбамата ($n\text{-YC}_6\text{H}_4\text{XCH}_2\text{R}$, $\text{R} = \text{CH}=\text{CH}_2$) с оксимами ароматических альдегидов (последние превращаются при этом в нитрилоксиды) протекает с высокой региоселективностью по схеме 1,3-диполярного циклоприсоединения и приводит к соответствующим 3,5-замещенным изоксазолинам **27**, **28a–h**, аналогично из пропаргил-*N*-фенилкарбамата ($n\text{-YC}_6\text{H}_4\text{XCH}_2\text{R}$, $\text{R} = \text{C}\equiv\text{CH}$) получены изоксазолы **29a–h** [29–32].



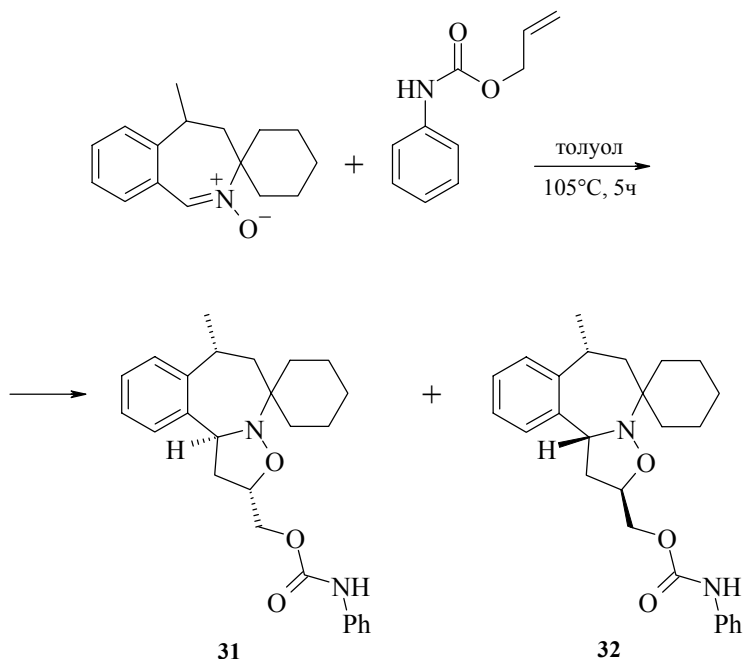
27 $\text{X} = \text{NHCO}_2$, $\text{Y} = \text{H}$; **28** $\text{X} = \text{O}$, $\text{Y} = \text{NHCO}_2\text{Me}$; **29** $\text{X} = \text{NHCO}_2$, $\text{Y} = \text{H}$;
 $\text{R}' = \text{H}$ (**a**), 4-OMe (**b**), 3,4-OCH₂O (**c**), 4-Cl (**d**), 4-Br (**e**), 3-NO₂ (**f**), 4-NO₂ (**g**), 2-OMe (**h**)

Взаимодействие аллил-*N*-фенилкарбамата с нитронами (азометин-*N*-оксидами) протекает практически региоспецифично и приводит к соответствующим 3,5-дизамещенным 2-изоксазолидинам **30** с высокими выходами [33].



a $n = 0$, $\text{R} = \text{R}' = i\text{-Pr}$; **b** $n = 0$, $\text{R} = \text{CH}_2=\text{CHCH}_2$, $\text{R}' = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$;
c $n = 0$, $\text{R} = \text{CH}_2=\text{CHCH}_2$, $\text{R}' = \alpha\text{-фурил}$;
d $n = 1$, $\text{R} = \text{CH}_2=\text{CHCH}_2$, $\text{R}' = \text{цикло-C}_6\text{H}_{11}$

[3+2]-Циклоприсоединение аллил-N-фенилкарбамата к N-оксиду 4,5-дигидро-5-метил-3*H*-спиро(2-бензазепин-3,1'-циклогексана) протекает региоселективно с образованием двух диастереоизомеров 2-(N-фениламинокарбоксиметил)-7-метил-4,6,7,11*a*-тетрагидро-5*H*-спиро(изоксазолидино[3,2-*a*][2]бензазепин-5,1'-циклогексана) **31**, **32** [33].

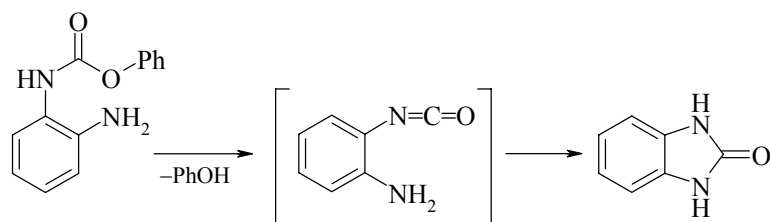


Циклоприсоединением диазометана к пропаргил-N-(1-нафтил)карбаматам в эфире получены 3-Х-4-[(1-нафтил)карбамоилоксиметил]пиразолы [34].

Реакции замыкания цикла с участием карбаматной и других групп

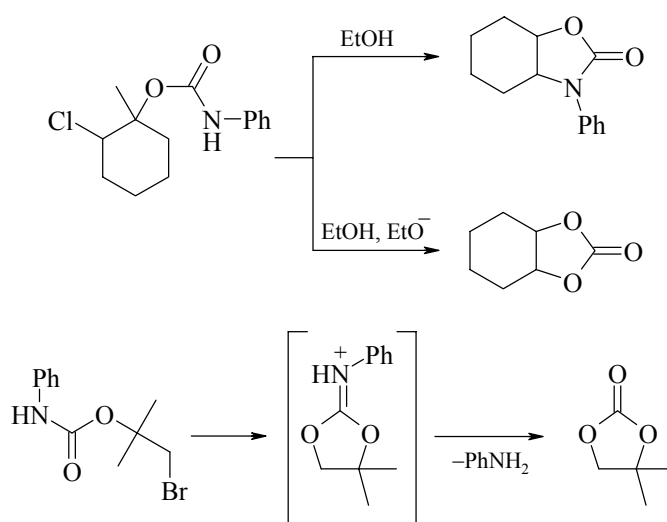
Среди превращений этого типа следует отметить гетероциклизации, протекающие за счет реакционноспособных заместителей в алкоксильной группе или с участием активного центра, расположенного по соседству с карбаматной функцией.

N-Монозамещенные карбаматы являются потенциальными нуклеофилами. Однако они (по аналогии с амидами) являются слабыми нуклеофилами и взаимодействуют в качестве таковых только в форме аниона или если активный центр и карбаматная функция расположены рядом (участие соседней группы). Если рядом с карбаматной группой находится сильный нуклеофил, например, аминогруппа, то при нагревании возможны циклизации, протекающие через отщепление–присоединение [35].

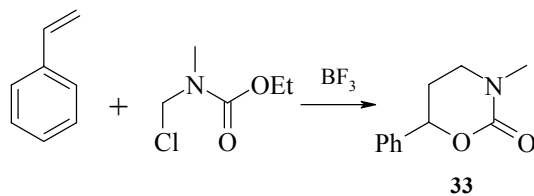


В то же время, если в качестве нуклеофила выступает оксид-анион, то протекает прямое замещение алкоксильной группы в карбаматной группировке [36].

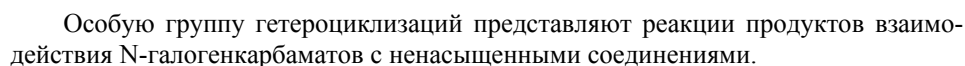
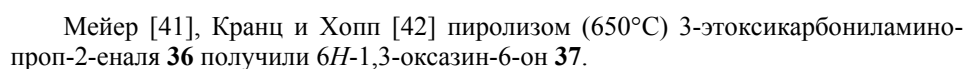
Карбаматная связь сама может выступать как внутренний амбидентный нуклеофил [37, 38].



Этил-N-(3-гидроксипропил)уретаны циклизируются в 2-оксотетрагидро-1,3-оксазины **33** под действием метоксида натрия [39]. Интересный подход к синтезу таких соединений предложен в работе [10], который состоит во взаимодействии N-(хлорметил)карбамата с олефином в присутствии BF_3 .



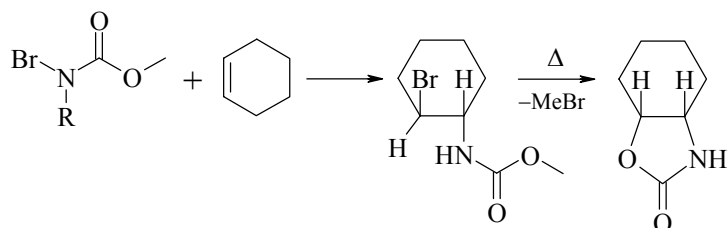
N-Ацетоацетилуретаны **34** могут циклизоваться в концентрированной серной кислоте с образованием производных 1,3-оксазин-2,4-диона **35** [40].



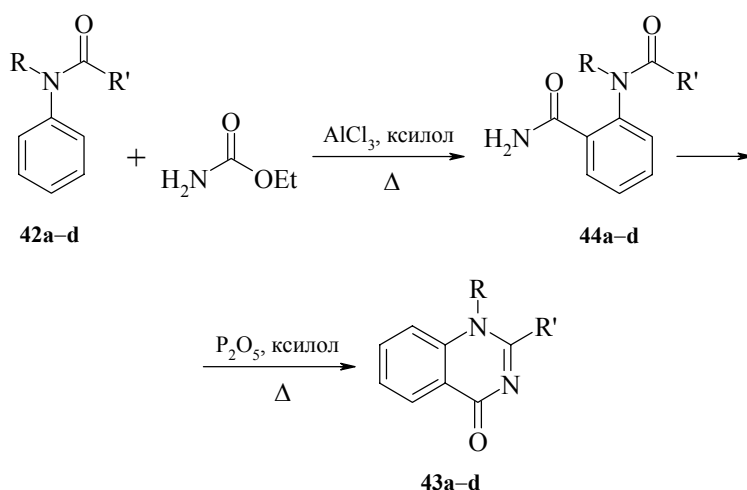
Мочалин и Филенко [43, 44] показали возможность превращения β -бромкарбаматов **38** в замещенные оксазолидиноны **39** и азиридины **40** и **41** соответственно при пиролизе и обработке щелочью.



В отличие от N,N-дихлоркарбаматов N-бром- и N,N-дибромкарбаматы присоединяются к этиленовым соединениям более стереоспецифично; процесс в основном протекает как *транс*-присоединение, что показано [45] на примере реакции N-бромкарбаматов с циклогексеном.



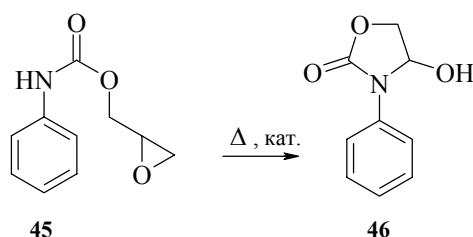
Взаимодействие анилидов **42a, b** с этилкарбаматом при кипячении в ксилоле в присутствии P_2O_5 приводит к получению природных хиназолонов – гликофимина **43a** и арборина **43b** [46, 47]. Авторы статьи [48] установили, что взаимодействие ациламинобензолов **42a–d** с этилкарбаматом в ксилоле в присутствии $AlCl_3$ приводит к получению *o*-(ациламино)бензамидов **44a–d**, которые, в свою очередь, могут циклизоваться в присутствии P_2O_5 в соответствующие хиназолонны **43a–d**.



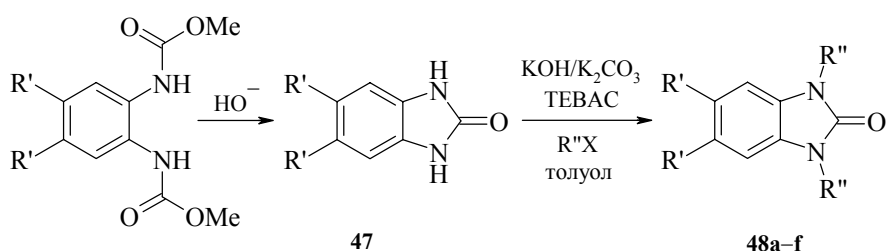
R = H, R' = Bn (**a**); R = Me, R' = Bn (**b**);
R = H, R' = *i*-Pr (**c**); R = H, R' = Me (**d**)

Глицидилфенилуретан **45** способен циклизоваться за счет внутримолекулярного взаимодействия внутренних эпоксидной и карбаматной групп в соединение **46** [49, 50].

Имеется ряд работ [51–53], в которых изучалась рециклизация N-фенилглицидилуретанов **45**, в том числе с использованием метода ЯМР 1H спектроскопии, однако единого мнения о механизме и структуре продуктов реакции до сих пор нет.



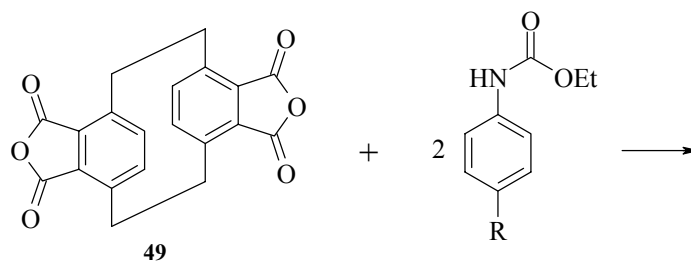
Описан [54] метод N-алкилирования 2-бензимидазолонов **47**, которые были получены, в свою очередь, при внутримолекулярной циклизации и декарбосилировании *o*-ди(метоксикарбониламино)бензолов. Оба этапа, циклизация и N-алкилирование с образованием соединений **48a–f**, были осуществлены за одну операцию с использованием алкилирующего агента, толуола как растворителя, смеси порошкообразных гидроксида и карбоната калия как основания и в присутствии соли четвертичного аммониевого основания, например, ТЭБАХ, выступающего в качестве катализатора межфазного переноса.

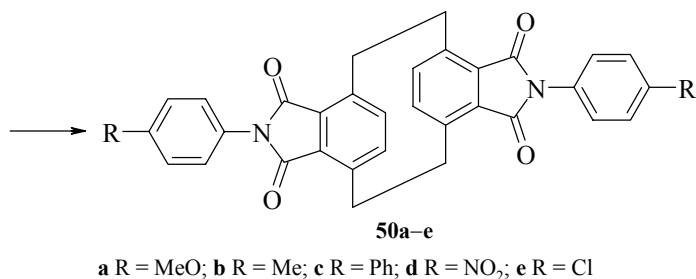


R' = H, R'' = Bn (**a**); R' = H, R'' = Me (**b**); R' = H, R'' = Et (**c**);
 R' = H, R'' = *sec*-Bu (**d**); R' = Me, R'' = Bn (**e**); R' = Me, R'' = Bu (**f**)

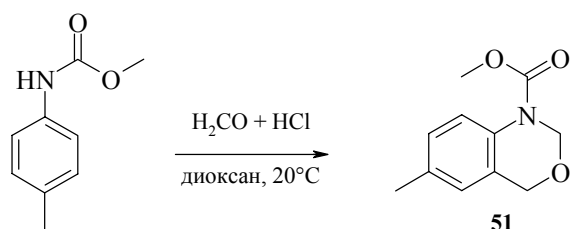
Изучены реакции [12] фталевого ангидрида и диангидрида пиромеллитовой кислоты с эфирами N-арилкарбаминовой кислоты при сплавлении, которые приводят к образованию соответствующих имидов.

Исследовано [55] взаимодействие диангидрида [2,2]парациклофан-4,5,12,13-тетракарбоновой кислоты **49** с N-арилкарбамиатами и установлено, что продуктами реакции являются бисимиды **50a–e**.

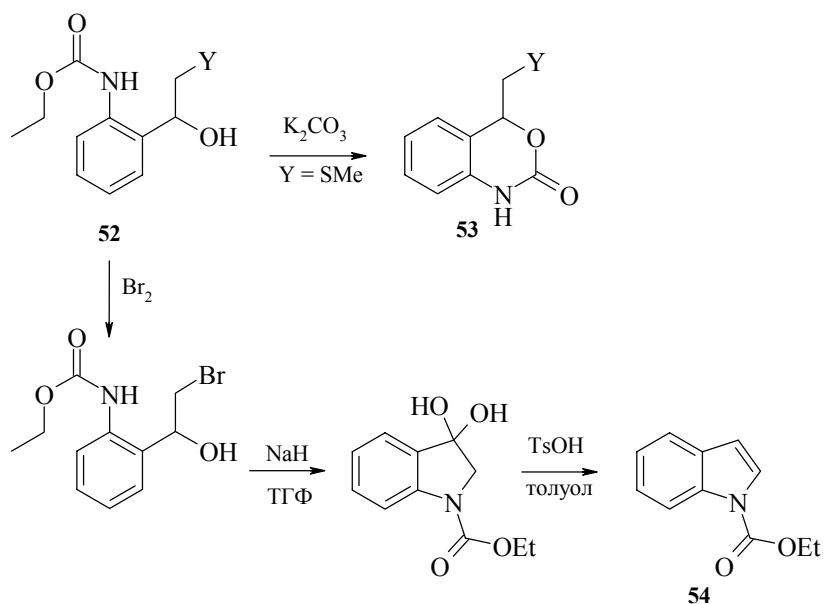




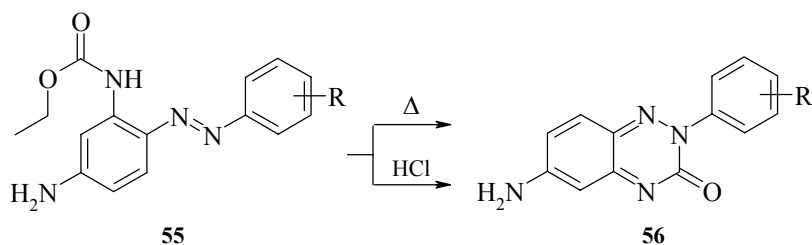
Хлорметилирование метил-N-(*n*-толил)карбамата приводит к получению наряду с ожидаемым метил-N-(2-хлорметил-4-толил)карбаматом 6-метил-1-метокси-карбонил-1,2-дигидро-4*H*-3,1-бензоксазина **51**, выход которого повышается с 10% (при концентрации HCl ~43%) до 25% (при концентрации HCl ~37%) [56].



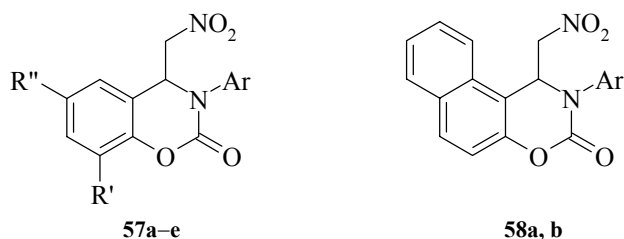
В работе [57] исследовано поведение этил-N-[2-(1-гидрокси-2-*Y*-этил)фенил]-карбаматов (**52**, Y = SMe, SOMe, SO₂Me) при действии оснований и получены N-гетероциклы **53**, **54**.



Исследованы синтез и циклизации в производные бензотриазинона **55** некоторых этиловых эфиров замещенных азобензол-2-карбаминовых кислот **56** [58, 59].

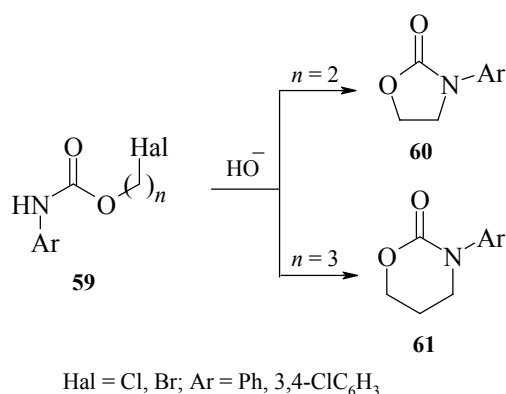


N-Арил[2-(2-нитроэтил)арил]- и N-арил[1-(2-нитроэтил)нафталин-2-ил]-карбаматы легко циклизуются при комнатной температуре в присутствии основного катализатора в соответствующие 3-арил-4-нитрометил-3,4-дигидро-2*H*-1,3-бензоксазин-2-оны **57a-e** и 2-арил-1-нитрометил-2,3-дигидро-1*H*-нафт[1,2-*e*][1,3]-оксазин-3-оны **58** [60].

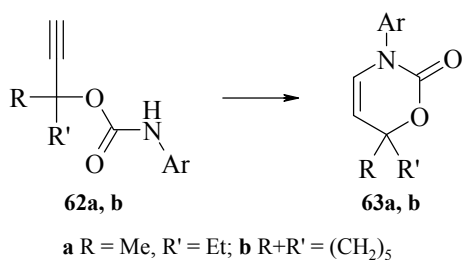


57: R' = R'' = H, Ar = Ph (**a**), R' = R'' = H, Ar = *p*-ClC₆H₄ (**b**),
 R' = H, R'' = Cl, Ar = Ph (**c**), R' = H, R'' = Cl, Ar = *p*-ClC₆H₄ (**d**),
 R' = H, R'' = Br, Ar = Ph (**e**);
58: Ar = Ph (**a**), *p*-ClC₆H₄ (**b**)

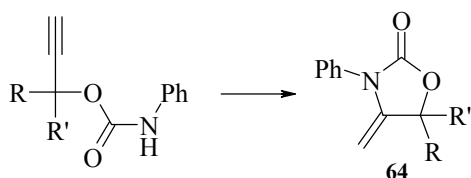
N-Арилкарбаматы β-галогенэтанолов и γ-галогенпропанолов **59** могут также циклизоваться [12, 61–63] соответственно в 2-оксазолидиноны **60** и N-арил-2-оксо-тетрагидро-1,3-оксазины **61**.



Взаимодействием третичных ацетиленовых спиртов с арилизоцианатами в присутствии AsONa получены 6,6-дизамещенные 3-арил-1,3-оксазин-2-оны **63**, которые образуются в результате внутримолекулярной циклизации первоначально образующихся карбаматов **62** [64].

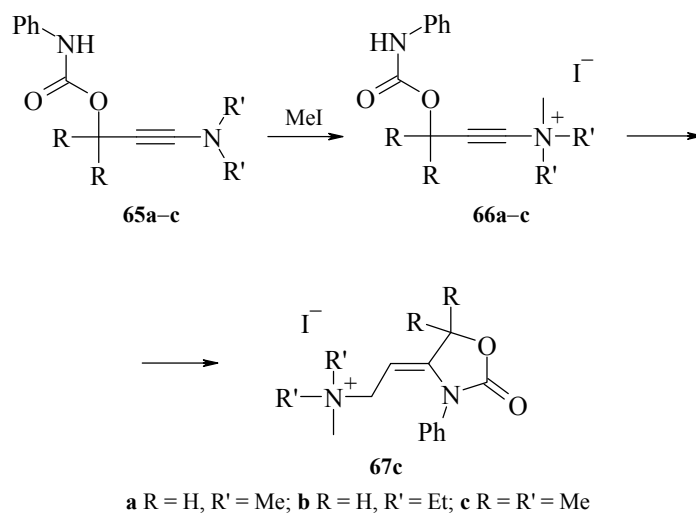


В то же время известно, что подобные N-фенилкарбаматы при нагревании в пиридине превращаются в соответствующие 4-метилен-3-фенил-2-оксазолидиноны **64** [65].

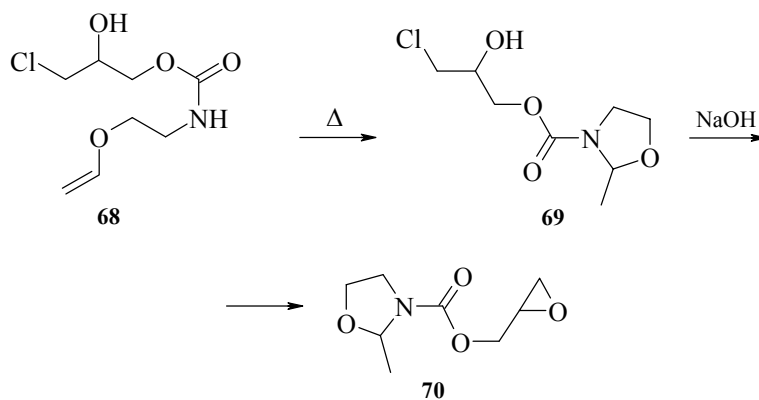


Реакция фенилизотиоцианата с замещенными 4-диалкиламино-2-бутин-1-олами приводит к N-фенилкарбаматам **65a–c**, которые не подвергались гетероциклизации в 2-оксазолидиноны в присутствии таких катализаторов, как Py , KOH , MeONa [66]. Различие в поведении карбаматов аминоспиртов **65a–c** и их терминальных аналогов (см. работу [65]) объяснено полярным влиянием заместителя при этинильной группе. Гетероциклизация, судя по условиям ее проведения, происходит в результате нуклеофильной атаки атомом азота карбаматной группировки на этинильный углеродный атом, и для успешного ее протекания необходима соответствующая поляризация тройной связи. Как показано при изучении спектров ЯМР ^{13}C карбаматов ацетиленовых аминоспиртов **65a–c** [66] и сравнении последних с данными работ [67, 68], поляризация тройной связи под влиянием электронодонорного заместителя $\text{R}'_2\text{NCH}_2$ не благоприятствует циклизации. В то же время в иодметилате **66c** электронная плотность тройной связи под влиянием аммонийной группы смещена в сторону последней, и на атоме $\text{C}(2)$ бутинильной группы имеется дефицит электронов ($\Delta\delta = 12.6$), благоприятствующий гетероциклизации. Действительно, иодметилат карбамата **66c** в присутствии MeONa при $18\text{--}25^\circ\text{C}$ циклизовался с образованием иодида 5,5-диметил-4-(триметиламмонийэтилиден)-3-фенилоксазолидин-2-она **67c**.

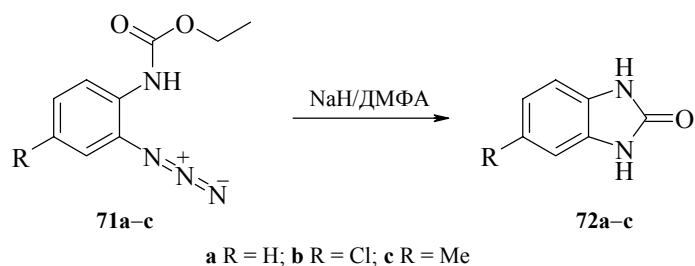
На основании спектров ЯМР ^{13}C и реакционной способности бромацетиленовых спиртов было отмечено, что атом брома при этинильной группе, оказывает на последнюю сильное электроноакцепторное влияние, увеличивая способность их карбаматов к гетероциклизации [69].



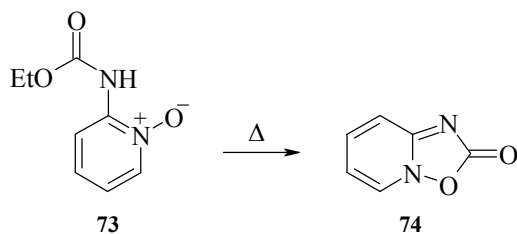
Найдено [70], что образующийся в реакции винилового эфира моноэтаноламина с 3-хлор-1,2-пропиленкарбонатом N-(2-винилоксиэтил)-3-хлор-2-гидроксипропилкарбамат **68** при перегонке изомеризуется в N-(3-хлор-2-гидроксипропилоксикарбонил)-2-метилоксазолидин **69**, т.е. имеет место внутримолекулярное присоединение группы NH карбамата к двойной связи винилового эфира. Обработка оксазолидина **69** порошкообразным NaOH в ацетоне приводит к соответствующему эпoxide **70** [71].



Изучен [72] распад этиловых эфиров N-(*o*-азидоарил)карбаминовых кислот **71** под действием гидрида натрия в ДМФА при 70°C, протекающий с отщеплением азота и образованием 6-R-бензимидазолонов **72** наряду с карбаматными производными азобензола.



Катрицкий А. [73] установил, что нагревание 2-(этоксикарбониламино)пирдин-1-оксида **73** приводит к получению 1,2,4-оксадиазола[2,3-*a*]пирдин-2-она **74**.

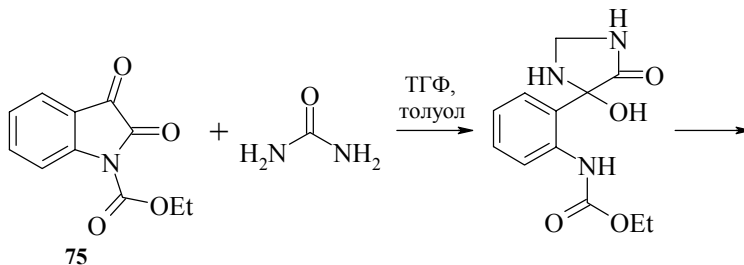


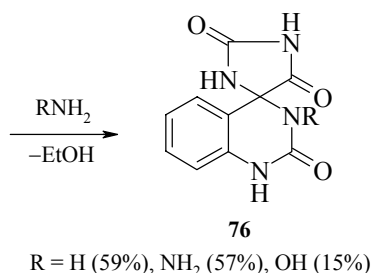
В дальнейшем [74] было показано, что 2-(этоксикарбониламино)хинолин-1-оксид и 1-(этоксикарбониламино)изохинолин-2-оксид в аналогичных условиях также циклизируются в соответствующие оксадиазолы.

При обработке некоторых N-арилкарбаматов дигалогенангидридами щавелевой кислоты получены производные оксазолидинтриона [75].

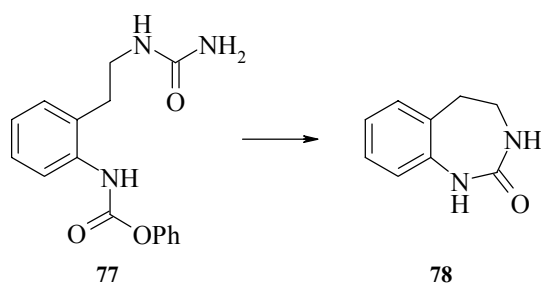
Осуществлен синтез бензофуроксанов путем термоллиза *орто*-нитроазидо-производных арилкарбаматов [76–78].

N-Этоксикарбонилизатин **75** и мочевины при нагревании в ампуле с аммиаком, гидразином или гидроксиламином образуют при 120°C за 4 ч спиро(имидазолидин-4,4'(1*H*)-хиназолин)-2,2',5(3*H*)трион **76** [79, 80], причем постулировано образование в качестве промежуточного соединения 2-гетерилзамещенного N-арилкарбамата.

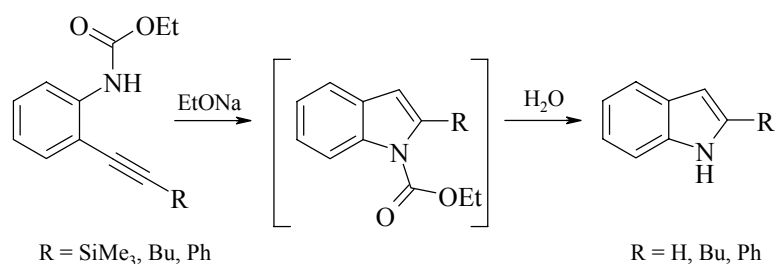




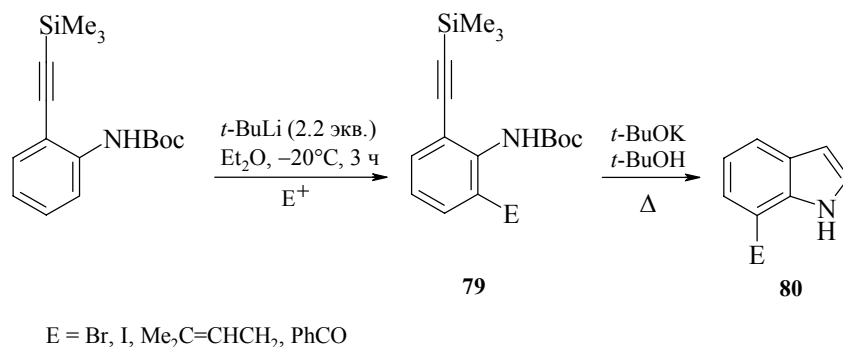
Синтез 1,3-бензодиазепин-2-она **78** включает циклизацию производного N-арилкарбамата **77**, аналогично получен и 1,3-бензодиазоцин-2-он [81–83].



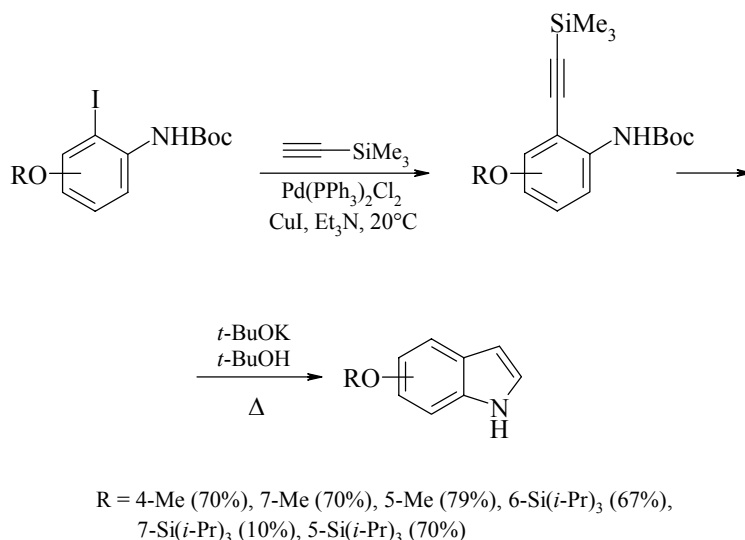
Сакамото, Кондо и Яманака разработали простой метод получения индолов из этил-N-(*o*-бромфенил)карбаматов, включающий кросс-сочетание последнего с ацетиленами, катализируемое соединениями палладия [84]. Модификация амино-группы в карбаматную существенна не только для осуществления указанного кросс-сочетания, но и для последующей циклизации, поскольку *o*-броманилин не вступает в эту реакцию, а *o*-бромацетанилид в процессе реакции с TMS–C≡CH в присутствии Pd осмоляется.



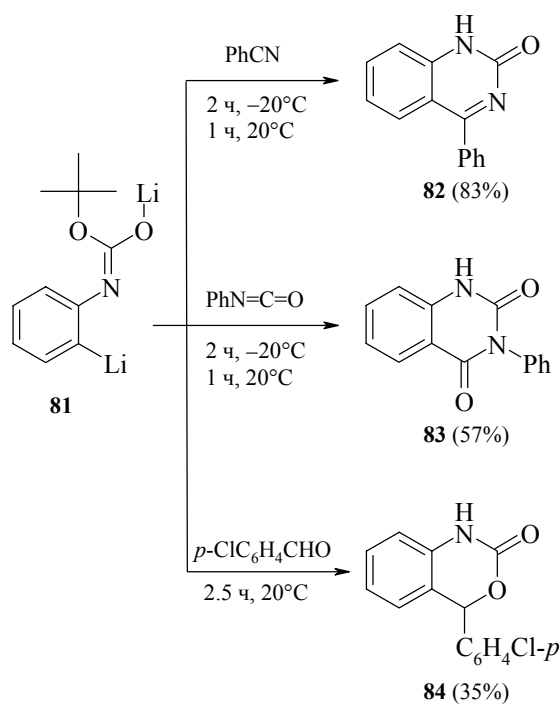
Позже [85] 7-замещенные индолы **80** были получены кипячением в спирте 6-замещенных *трет*-бутил-2-(триметилсилилэтинил)фенилкарбаматов **79** в присутствии соответствующих алколятов.



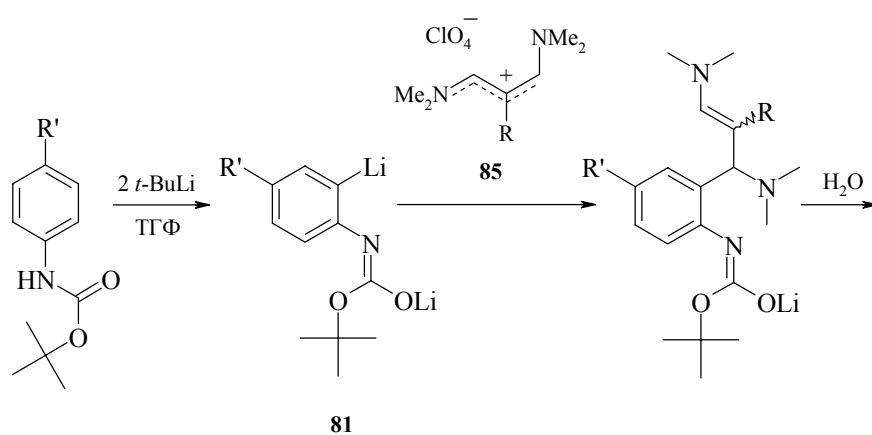
В дальнейшем авторы статей [86–88] разработали стратегию синтеза производных индола, имеющих кислородсодержащие заместители (OMe или -O-Si(*i*-Pr)₃) в различных положениях бензольного кольца. Она включает реакции литиирования, иодирования, этилирования и индольной циклизации.

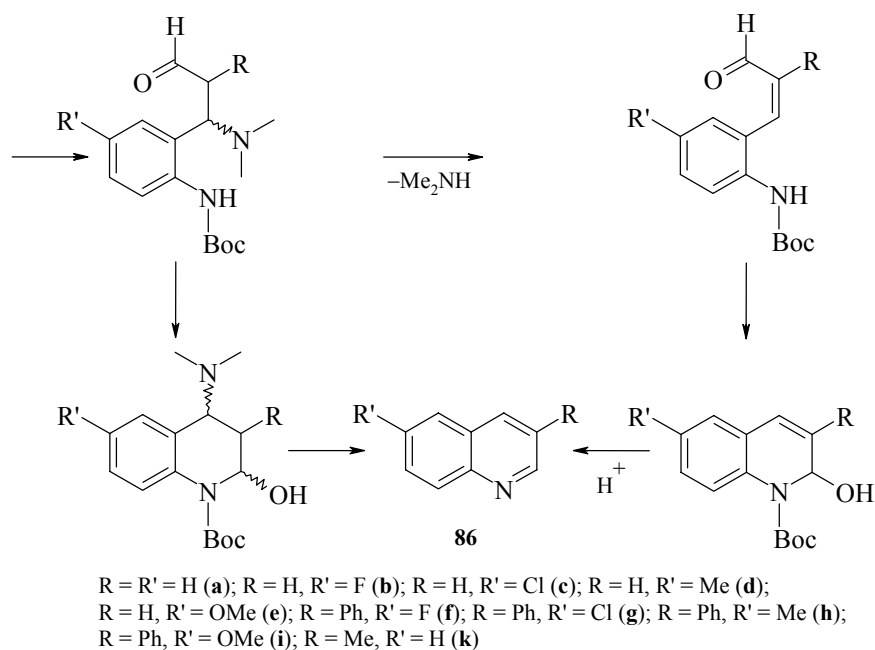


Дилитийпроизводные карбаматов представляют значительный интерес как компоненты гетероциклизаций (синтез хинолинов, индолов, бензоксазинов и др.) [89–91]. Так, при взаимодействии дилитированного производного *трет*-бутил-N-фенилкарбамата **81** с бензонитрилом, фенилизоцианатом и *n*-хлорбензальдегидом получены производные хиназолинона **82**, хиназолиндиона **83** и 1,3-оксазина **84**, соответственно.



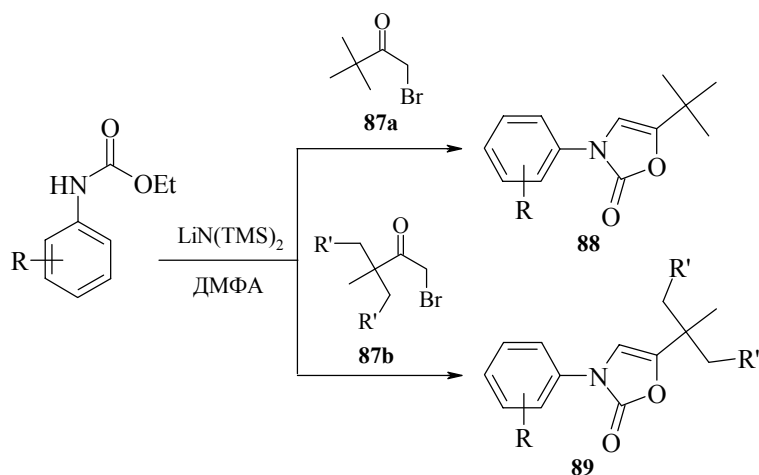
На реакции *орто*-лителированного *трет*-бутил-*N*-арилкарбамата **81** с маскированными производными малондальдегида **85** и последующей циклизации, индуцированной кислотой, основан новый вариант синтеза хинолинов по Фридлендеру. Обсуждены вероятные пути превращения литиевого производного **81** в присутствии соединений типа **85** в хинолины **86** [92].



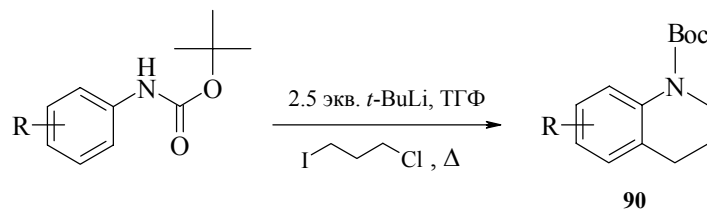


Для сравнения в этой реакции изучено поведение N-пивалоиланилинов, которые *орто*-лителируются легче, чем *трет*-бутил-N-арилкарбаматы. Установлено, что применение карбаматного производного предпочтительнее, так как удаление пивалоильной группы происходит в гораздо более жестких условиях.

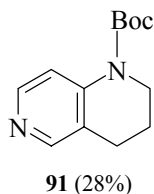
Предложен [93] новый синтез 3-арил-5-*трет*-бутил-4-оксазолин-2-онов **88**, **89** по реакции этил-N-арилкарбаматов с 1-бром-3,3-диметилбутан-2-оном **87a** или 1-бром-3-этил-3-метилпентан-2-оном **87b** с использованием 2.2 экв. $LiN(TMS)_2$ при 20°C. Предложен вероятный механизм превращений.



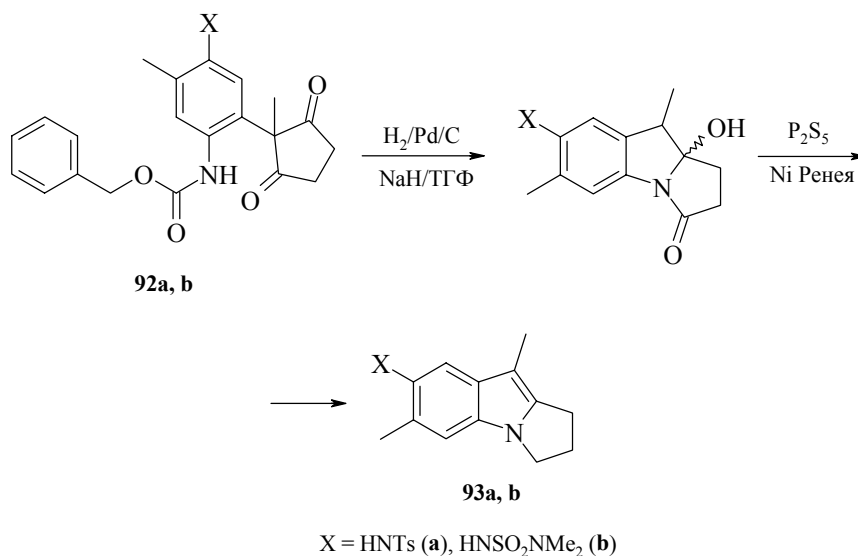
N-(*трет*-бутоксикарбонил)анилины были превращены в N-(*трет*-бутоксикарбонил)-1,2,3,4-тетрагидрохинолины **90** посредством *орто*-лителирования и последующей реакции с 1-хлор-3-иодпропаном [94].



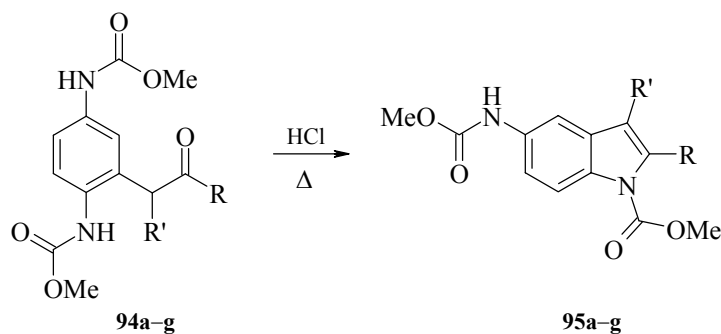
В аналогичных условиях 4-(*трет*-бутоксикарбониламино)пиридин был превращен в 1,2,3,4-тетрагидро-1,6-нафтиридин **91**.



В статье [95] описано применение аддуктов **92a, b** несимметричных бензохинондиимидов с метилциклопентан-1,3-дионом для синтеза пирроло[1,2-*a*]-индолов **93a, b**. Эти исследования важны для разработки подходов к получению соединений, родственных митомицинам.



Взаимодействием N,N'-диметоксикарбонил-*n*-бензохинондиимина с β-дикарбонильными соединениями и α-тозилкетонами в диоксане при 20°C в присутствии MeONa получены соответствующие аддукты присоединения по Михаэлю **94**, которые кипячением в 22%-ной соляной кислоте циклизуются в соответствующие карбаматные производные индола **95** [96, 97].



R = Me, R' = COMe (**a**); R = Me, R' = C(OMe)Ph (**b**); R = R' = CH₂CMe₂CH₂CO (**c**);
 R = Me, R' = CO₂Et (**d**); R = Ph, R' = CO₂Et (**e**); R = Me, R' = Ts (**f**); R = Ph, R' = Ts (**g**)

Таким образом, приведенные в обзоре данные показывают, что производные карбаматов являются ценными ключевыми соединениями в синтезе различных азотсодержащих гетероциклов.

Литература

1. Vor der Brück D., Bühler R., Plieninger H., *Tetrahedron* **1972** (28) 791.
2. Imagawa T., Sisido K., Kawanisi M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973** 46 2922.
3. Максимова Т.Н., Мочалин В.Б., Унковский Б.В., *ХГС* **1980** (2) 273.
4. Cava M.P., Wilkins C.K., *Chem. Ind. (London)* **1964** 1422.
5. Арбузов Ю.А., Климова Е.И., Антонова Н.Д., Томилов Ю.И., *ЖОрХ* **1974** 10 1164.
6. Biehler G.-M., Fleury G.-P., Perchai S.I., Regent A., *Tetrahedron Lett.* **1968** 4227.
7. Merten R., Belg. Patent 618 455; *Chem. Abstr.* **1963** 58 9033g.
8. Merten R., Belg. Patent 611 643; *Chem. Abstr.* **1962** 57 16373b.
9. Merten R., Belg. Patent 608 904; *Chem. Abstr.* **1963** 59 2781d.
10. Merten R., Müller G., *Angew. Chem.* **1962** 74 866.
11. Merten R., Müller G., *Chem. Ber.* **1964** 97 682.
12. Adams R., Baron F.A., *Chem. Rev.* **1965** 65 567.
13. Quan P.M., Kains T.K.B., Quin L.D., *Chem. Ind. (London)* **1964** 1553.
14. Sen R.N., Mukherji A., *J. Indian Chem. Soc.* **1930** 7 275; *Chem. Abstr.* **1930** 24 4779.
15. Krow G., Rodebaugh R., Carmosin R., et al., *J. Am. Chem. Soc.* **1973** 95 5273.

16. Krow G., Rodebaugh R., Grippi M., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1973** 38 3094.
17. Sasaki T., Fguchi S., Sugimoto M., Hibi F., *J. Org. Chem.* **1972** 37 2317.
18. Giordano C., Abis L., *Gazz. Chim. Ital.* **1974** 104 1181.
19. Huisman H.O., *Angew. Chem.* **1971** 83 511.
20. Fowler F.W., *J. Org. Chem.* **1972** 37 (9) 1321.
21. Fraenkel G., Cooper J.W., Fink C.M., *Angew. Chem.* **1970** 82 518.
22. Павлов А.В., Мочалин В.Б., *ЖОрХ* **1983** 19 123.
23. Великородов А.В., *ЖОрХ* **2000** 36 1242.
24. Kresze G., Shulz G., Firl F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963** 2 (5) 263.
25. Великородов А.В., Белоконев А.Н., Максимова Т.Н., Мочалин В.Б., *Изв. Вузов, Сер. химия и хим. технол.* **1994** 37 (10–12) 23.
26. Hisano T., Yoshikawa S., Muraoka K., *Chem. Pharm. Bull.* **1974** 22 (7) 1611.
27. Velikorodov A.V., Mochalin V.B., *Abstr. 4th Int. Symp. Mod. Probl. of Aliphatic Diazo Compounds Chemistry*, Saint-Petersburg (Russia), 2000, p. 37.
28. Великородов А.В., Бабайцев Д.Д., *ЖОрХ* **2002**, в печати.
29. Великородов А.В., Мочалин В.Б., *ЖОрХ* **2001** 37 (1) 93.
30. Великородов А.В., Мочалин В.Б., в кн. *Современные проблемы органической химии, экологии и биотехнологии: мат. 1 Междунар. научн. конф.*, Луга, 2001, с. 13.
31. Великородов А.В., Мочалин В.Б., Мухин А.А., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 62.
32. Великородов А.В., Мухин А.А., Черняева Е.А., *Изв. Вузов, Сер. химия и хим. технол.* **2001** 44 (6) 22.
33. Семенова Е.Б., Великородов А.В., Зубков Ф.И., *Тез. 7 Междунар. научно-тех. конф. "Наукоемкие химические технологии–2001"*, Ярославль: Ярославский гос. техн. ун-т, 2001, с. 112.
34. Махсумов А.Г., Атаходжаева М.А., Талипова М.А., Джураев А.Д., *Хим.-фарм. журн.* **1998** 22 (4) 431.
35. Hegarty A.F., Frost L.N., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1973** (13) 1249.
36. Carpino L.A., Parameswaran K.N., Kirkley R.K., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1970** 35 (10) 3291.
37. Scott F.L., Fenton D.F., *Tetrahedron Lett.* **1970** (9) 681.
38. Farrissey M.J., Nasky A.M., *J. Heterocycl. Chem.* **1970** 7 (2) 331.
39. Schmidt K., Ger. Patent 1 257 147; *Chem. Abstr.* **1968** 69 10447.
40. Warrener R.N., Cain F.N., *Tetrahedron Lett.* **1966** 3231.
41. Meier G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974** 13 425.
42. Krantz A., Hoppe B., *J. Am. Chem. Soc.* **1975** 97 6590.
43. Мочалин В.Б., Филенко Н.И., *ХГС* **1979** (12) 1628.
44. Филенко Н.И., Мочалин В.Б., *ЖОрХ* **1979** 15 (3) 475.
45. Филенко Н.И., *Автореф. дис. канд. хим. наук*, М., 1979.
46. Bhattacharya P., Sarkar M., Roychoudhury T., Chakraborty D.P., *Chem. Ind. (London)* **1978** 532.
47. Sarkar M., Chakraborty D.P., *Phytochemistry* **1979** 18 694.
48. Chakraborty P., Mandal A.K., Roy S.K., *Synthesis* **1981** (12) 977.
49. Сорокин М.Ф., Шоде Л.Г., Ключкова Л.В., Деп. в ВИНТИ 29.07.80, № 4044-80.

50. Сорокин М.Ф., Шоде Л.Г., Павлюков С.А., Оносова Л.А., *Изв. Вузов, Сер. химия и хим. технол.* **1978** (8) 1220.
51. Червинский А.Ю., Зубрицкий М.Ю., Болдескул И.Е., Капкан Л.М., *Укр. хим. журн.* **1990** 56 (1) 17.
52. Сорокин М.Ф., Шоде Л.Г., *Изв. Вузов, Сер. химия и хим. технол.* **1981** (5) 561.
53. Зубрицкий М.Ю., Червинский А.Ю., Чуприна В.С., в сб. *Термический анализ и фазовые равновесия*, Пермь: Перм. гос. ун-т, 1987, с. 60.
54. Julia S., Ginebreda A., Bernabe M.L., Grau M., *Afinidad* **1982** (39) 275.
55. Nourad A.E., Nour-El-Din A.M., *J. Prakt. Chem.* **1983** 325 (11) 2616.
56. Великородов А.В., *Изв. Вузов, Сер. химия и хим. технол.* **1998** 41 (2) 98.
57. Garcia Ruano J.L., Pedregal C., Rodrigues J.H., *Tetrahedron* **1989** 45 (3) 203.
58. Slouka J., Nalepá K., *Z. Chem.* **1986** 26 (4) 134.
59. Slouka J., Bekárek V., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1980** 45 1379.
60. Latif N., Mishriky N., Assad F.M., *Austr. J. Chem.* **1982** 35 1037.
61. Dox A.W., Yoder L., *J. Am. Chem. Soc.* **1923** 45 723.
62. Pierce J.S., Adams R., *J. Am. Chem. Soc.* **1923** 45 790.
63. Stoffel P.J., Speziale A.J., *J. Org. Chem.* **1962** 27 3079.
64. Shapiro S.L., Bandurco V., Freedman L., *J. Org. Chem.* **1961** 26 3710.
65. Frances T., Thorne M.P., *Can. J. Chem.* **1976** 54 24.
66. Кругликова Р.И., Сотниченко Т.В., Шингареева А.Г., Унковский Б.В., *ЖОрХ* **1981** 17 (3) 649.
67. Rosenberg D., Drenth W., *Tetrahedron* **1971** 27 3893.
68. Сотниченко Т.В., Кругликова Р.И., Мартон Варга и др., *ЖОрХ* **1979** 15 254.
69. Кругликова Р.И., Сотниченко Т.В., Унковский Б.В., в сб. *Химия и хим. технология органических производств*, МХТИ, 1978, т. 8, № 2, с. 15.
70. Недоля Н.А., Рахматулина Т.Н., Раппопорт Л.Я., Гаврилова О.П., *ЖОрХ* **1986** 22 (6) 1333.
71. Недоля Н.А., Рахматулина Т.Н., Дымченко В.И. и др., *ЖОрХ* **1988** 24 (7) 1382.
72. Smalley R.K., Stocker A.W., *Tetrahedron Lett.* **1984** 25 (13) 1389.
73. Katritzky A.R., *J. Chem. Soc.* **1956** 2063.
74. Tanida H., *Yakugaku Zasshi* **1959** 79 (8) 1063.
75. Stoffe P.J., *J. Org. Chem.* **1964** (28) 2796.
76. Boulton A.G., Ghosh P.B., Katritzky A.R., *J. Chem. Soc. B* **1966** (11) 1004.
77. Hobin T.P., *Tetrahedron* **1968** 24 6145.
78. Хмельницкий Л.И., Новиков С.С., Годовикова Т.И., *Химия фуроксанов. Строение и синтез*, М.: Наука, 1996.
79. Бакибаев А.А., Яговкин А.Ю., Вострецов С.И., *Успехи химии* **1998** 67 (4) 333.
80. Yamagishi M., Yamada Y., Ozaki K., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1992** 35 (11) 2085.
81. Hilse A., Hilse U., *Dissertation*, Potsdam, 1985.
82. Kempter G., Spindler J., *Z. Chem.* **1989** 29 (8) 276.
83. Kempter G., Ehrlichmann W., Grünert K., *et al.*, *Wiss. Z. Päd. Hochschule Potsdam* **1980** 24 19.
84. Sakamoto T., Kondo Y., Yamanaka H., *Heterocycles* **1986** (24) 31.
85. Kondo Y., Kojima S., Sakamoto T., *Heterocycles* **1996** 43 (12) 2741.
86. Sakamoto T., Kondo Y., Iwashita S., Yamanaka H., *Chem. Pharm. Bull.* **1987** 35 (5) 1823.
87. Sakamoto T., Kondo Y., Iwashita S., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1988** 36 (4) 1305.

88. Kondo Y., Kojima S., Sakamoto T., *J. Org. Chem.* **1997** 62 6507.
89. Muchowski J.M., Venuti M.C., *J. Org. Chem.* **1980** 45 (23) 4798.
90. Stanetty P., Koller H., Mihovilovic M., *J. Org. Chem.* **1992** 57 (25) 6833.
91. Cho I.-S., Grong L., Muchowski J.M., *J. Org. Chem.* **1991** 56 (26) 7288.
92. Reuter D.C., Flippin L.A., McIntosh J., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1994** 35 (28) 4899.
93. Kudo N., Taniguchi M., Sato K., *Chem. Pharm. Bull.* **1996** 44 (4) 699.
94. Reed J.N., Rotchford J., Strickland D., *Tetrahedron Lett.* **1988** 29 (45) 5725.
95. Ohnuma T., Sekine Y., Ban Y., *Tetrahedron Lett.* **1979** 27 2533.
96. Великородов А.В., Мочалин В.Б., *ЖОрХ* **1998** 34 (10) 1555.
97. Великородов А.В., Мочалин В.Б., *ЖОрХ* **2001** 37 (7) 1100.

Образование гетероциклов при каталитическом карбонилировании ацетиленовых соединений

Визер С.А.

Институт химических наук им. А.Б. Бектурова
Министерства образования и науки Республики Казахстан
480100, Казахстан, Алматы, ул. Ш. Валиханова, 106

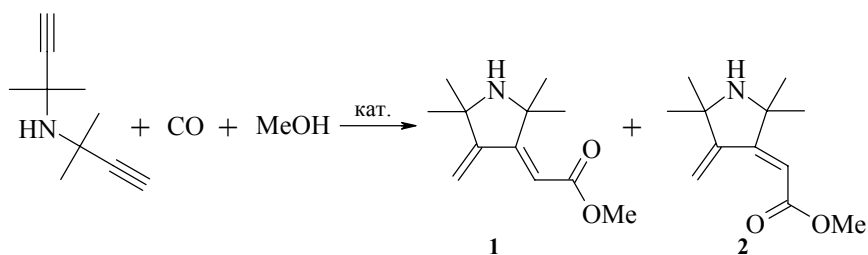
Введение

Карбонилирование непредельных углеводородов, спиртов, органических галогенидов и других субстратов, катализируемое переходными металлами, их солями и органическими комплексами, широко применяется для синтеза новых карбонил-, карбоксил- и алкоксикарбонилсодержащих соединений, в том числе создания или модификации гетероциклических соединений [1–6]. Однако в цитированных книгах и обзорах практически нет сведений о синтезе гетероциклов при карбонилировании ацетиленовых соединений, т.к. они появились, в основном, в последние 20 лет. Эти данные и отражены в настоящем обзоре.

Синтез азагетероциклов

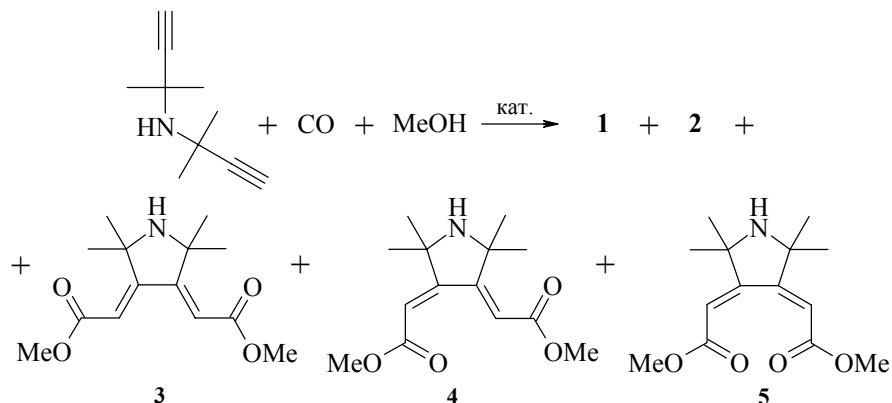
Чюсоли с сотрудниками [7] найдено, что $\alpha,\alpha',\alpha',\alpha'$ -тетраалкилзамещенные дипропаргиламины реагируют с окисью углерода и спиртами или водой в присутствии комплекса PdCl_2 –тиомочевина, образуя изомерные алкоксикарбонильные производные диметиленипирролидина **1**, **2** (схема 1).

Схема 1



При использовании PdCl_2 как катализатора и в присутствии кислорода ($\text{CO}/\text{O}_2 = 90 : 10$) в метаноле наряду с соединениями **1** и **2** преимущественно образуются диметоксикарбонильные производные диметиленипирролидина **3** и **4**. Аналогичная картина наблюдается и при катализе Pd^0/C в присутствии KI и кислорода ($\text{CO}/\text{O}_2 = 94 : 6$), причем в небольшом количестве образуется еще и третий стереоизомер **5** [8] (схема 2).

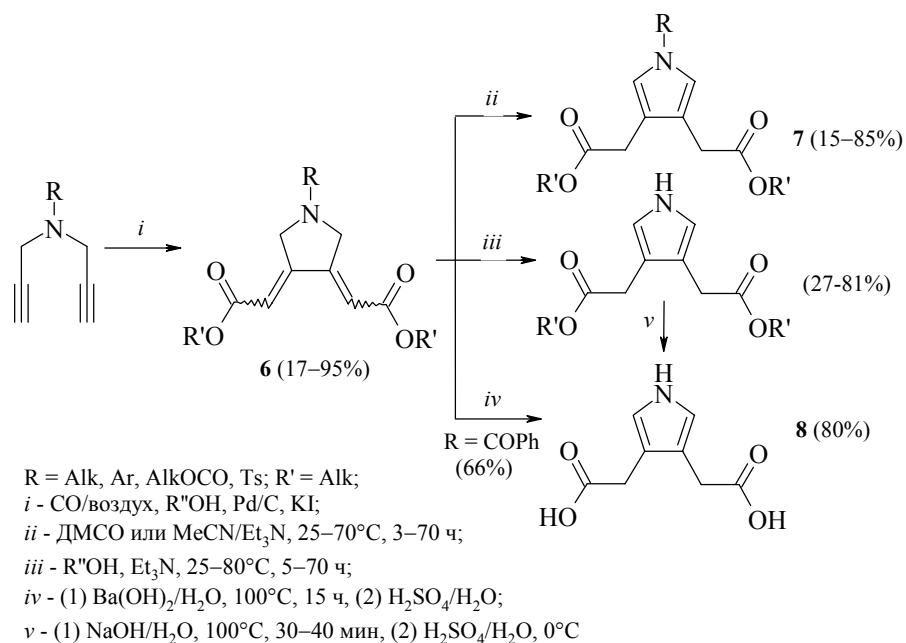
Схема 2



Метоксикарбонилирование дипропаргилметиламина при катализе комплексом PdCl_2 –тиомочевина приводит к образованию как моно-, так и диметоксикарбонильных производных N-метилдиметилденпирролидина, но с низкими выходами [8].

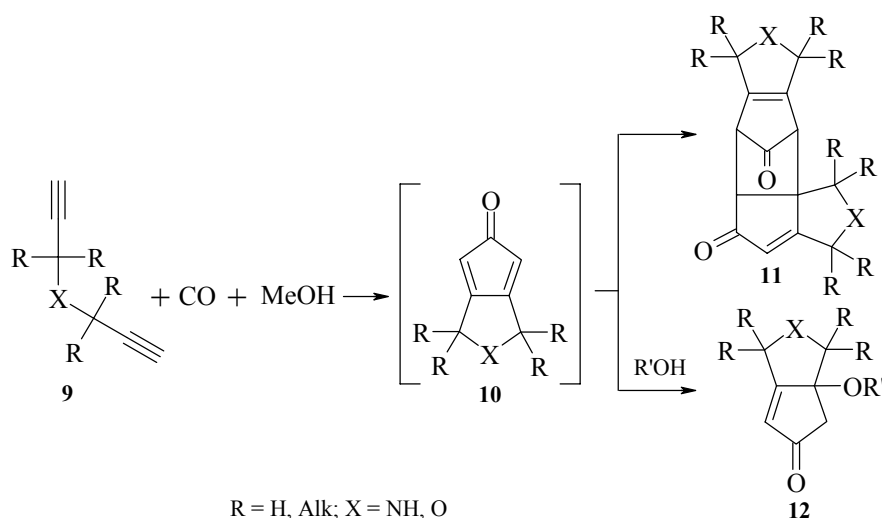
При окислительном алкоксикарбонилировании дипропаргиламинов и амидов смесью CO /воздух при давлении 4 атм в спиртовой среде и катализе Pd^0/C в присутствии KI получена смесь стереоизомеров 3,4-бис(алкоксикарбонилметил)пирролидинов **6**, которые в разных условиях превращаются в изомерные пирролы **7** и свободные пиррол-3,4-диуксусные кислоты **8** [9] (схема 3).

Схема 3



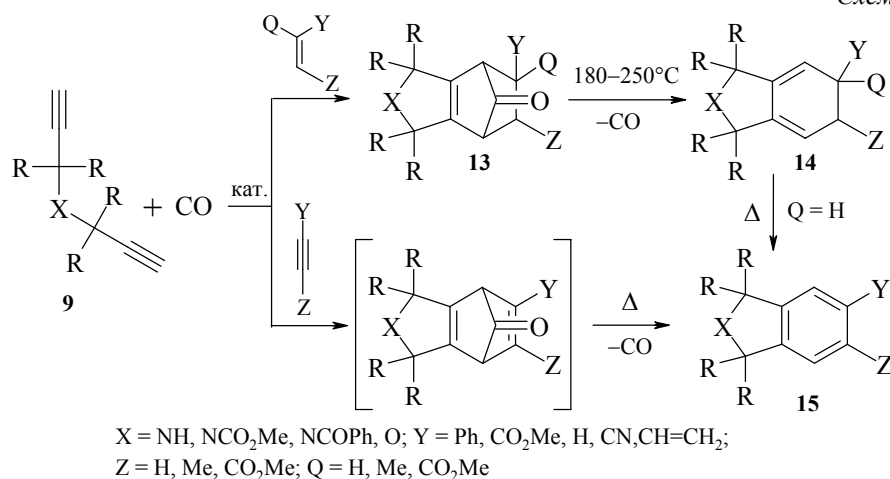
Те же авторы нашли [10], что при карбонилировании 1,6-диенов **9** в присутствии Pd^0 на угле образуются продукты циклокарбонилирования **10–12** (схема 4). Реакция протекает при комнатной температуре и атмосферном давлении окиси углерода. Полициклические соединения **11** образуются при димеризации циклопентадиенона **10**. При проведении реакции в щелочно-спиртовой среде (при $\text{X} = \text{NH}$, NMe , $\text{R} = \text{Alk}$) циклопентадиенон **10** присоединяет спирт с образованием соответствующих алкоксициклопентенонов **12**.

Схема 4



Применение в качестве диенофилов, используемых для "улавливания" циклопентадиенона **10**, различных алкенов и алкинов позволяет расширить круг образующихся полициклических соединений **13–15** [11] (схема 5).

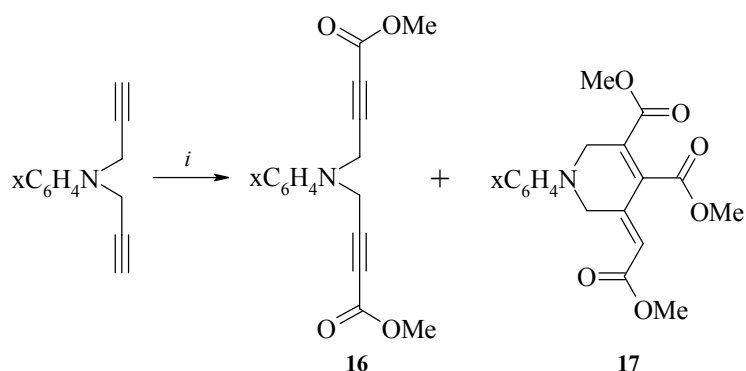
Схема 5



В качестве катализатора используется Pd^0/C (10%), комплексы Pd^0 , такие как $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (dba – дибензилиденацетон) или соли Pd, легко восстанавливающиеся в условиях реакции до металлического палладия. Использование алкинов в качестве диенофилов приводит к образованию продуктов, которые при нагревании самопроизвольно ароматизируются. Лучшие выходы полициклических соединений **13** и **15** (до 98%) наблюдались в реакциях с терминальными алкенами и алкинами. В отсутствие CO в этих же условиях никакие реакции не проходят. Однако при использовании в качестве катализаторов комплексов Ni и Co наблюдалась циклоароматизация диенов **9** [12].

Нами было показано, что при окислительном метоксикарбонилировании N,N-дипропаргилариламинов окисью углерода в метаноле при катализе PdCl_2 в присутствии CuCl_2 и AcONa помимо диэфиров N-арилиминодипропаргилловых кислот **16** образуются гетероциклические соединения – триметил-1-арил-5-карбоксиметилен-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3,4-трикарбоксилаты **17** [13, 14] (схема 6).

Схема 6



17 X = H (11%), *p*-Cl (36%), *m*-Cl (40%), *m*-Br (47%), *o*-Cl (24%), *o*-Br (45%)

i - CO, MeOH, 10 мол. % PdCl_2 , 4 экв. CuCl_2 , 1 экв. AcONa на 1 экв. амина

Образование циклических аминотриэфиров **17** происходит путем аддитивного метоксикарбонилирования одной из тройных связей ариламинодиэфиров **16**, сопровождающегося циклизацией. Наблюдающаяся зависимость образования циклических **17** или ациклических ариаминоэфиров **16** от электронной природы заместителя X и его положения в арильном цикле (при X = *p*-CH₃, *p*-OCH₃ и *p*-Br циклические соединения **17** совсем не образуются) по-видимому, связана со стабильностью промежуточно образующихся комплексов аминодиэфиров **16** с катализатором PdCl_2 [14].

Оппольцер с сотрудниками показали [15, 16], что катализируемая комплексами никеля и палладия высокостереоселективная реакция аннелирования/карбонилирования пропаргилаллиламинов **18a, b** позволяет получать моно- **19** или бициклические **20, 21** производные пирролидинов (схема 7) в зависимости от используемого катализатора и условий реакции (см. таблицу 1).

Схема 7

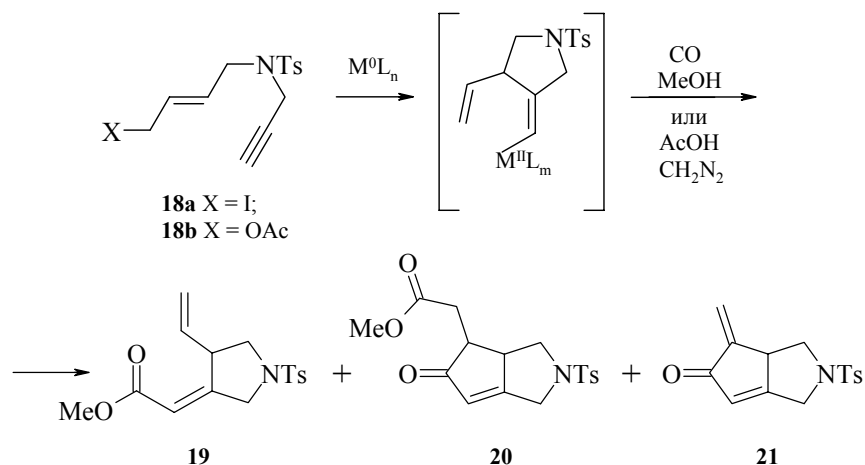


Таблица 1. Катализируемое никелем(0) и палладием(0) аннелирование/карбонилирование аминов **18a, b**

Соединение	Катализатор	Условия реакции (время, ч)	Выход продуктов, %		
			19	20	21
18a	Ni(CO) ₃ PPh ₃	A (20)	69	–	–
18a	Ni(COD) ₂ /dppb	A (12)	23	57 (20 : 1)	–
18b	Pd(dba) ₂ /PPh ₃	B (2)	13	50 (7 : 1)	16

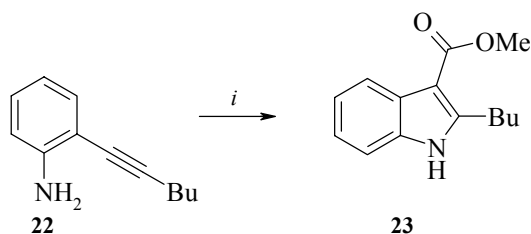
A: 25 мол. % Ni(0), THF/MeOH 4 : 1, CO (1 атм) комн. темп.;

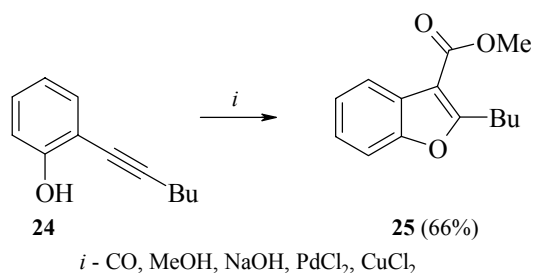
B: 10 мол. % Pd(0), HOAc, CO (1 атм), 45°C

Синтез карбоксилированных индолов и бензофуранов

Катализируемое хлористым палладием карбонилирование *o*-гексиниланилинов **22** и -фенолов **24** приводит соответственно к метил-2-бутилиндол-3-карбоксилату **23** и метил-2-бутилбензофуран-3-карбоксилату **25** [17] (схема 8).

Схема 8

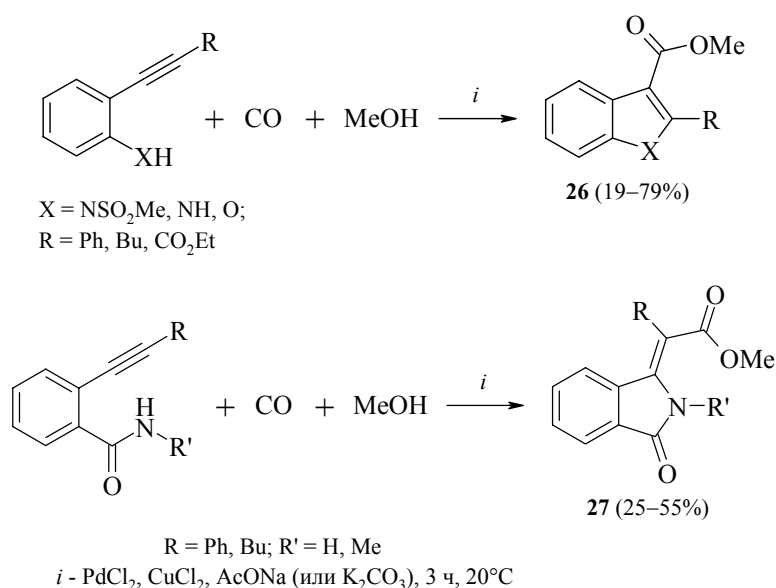




Обсужден механизм процесса, включающий образование промежуточного бициклического комплекса Pd, который карбонируется с помощью CO до ацил-палладиевого комплекса, дающего в реакции с метанолом конечный продукт и частицы Pd⁰. Регенерация катализатора происходит в результате окисления Pd⁰ до Pd²⁺ с участием CuCl₂ [17].

Позднее область применения реакции была расширена, и получен ряд 2-замещенных 3-метоксикарбонилбензофуранов и бензофуранов **26**. Из 2-алкинилформанилидов в этих условиях образуются только лактамы **27** [18] (схема 9).

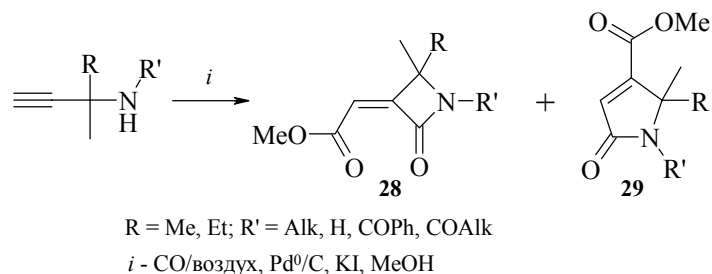
Схема 9



Синтез непредельных лактамов и лактонов

α -Метилен- β -лактамы **28** образуются при карбонилировании α,α -дизамещенных пропаргилалкиламинов, тогда как γ -лактамы **29** или оксазолины образуются из незамещенных или ацилированных аминов [19] (схема 10).

Схема 10



При одновременном взаимодействии пропинилалкиламинов с окисью и дву-окисью углерода, катализируемом PdI_2 или Pd^0/C в присутствии KI, протекают последовательные реакции карбоксилирования и алкоксикарбонилирования с образованием оксазолинонов **30a, b** [20] (схема 11). В отсутствие окиси углерода образуется только оксазолинон **31** (схема 12).

Схема 11

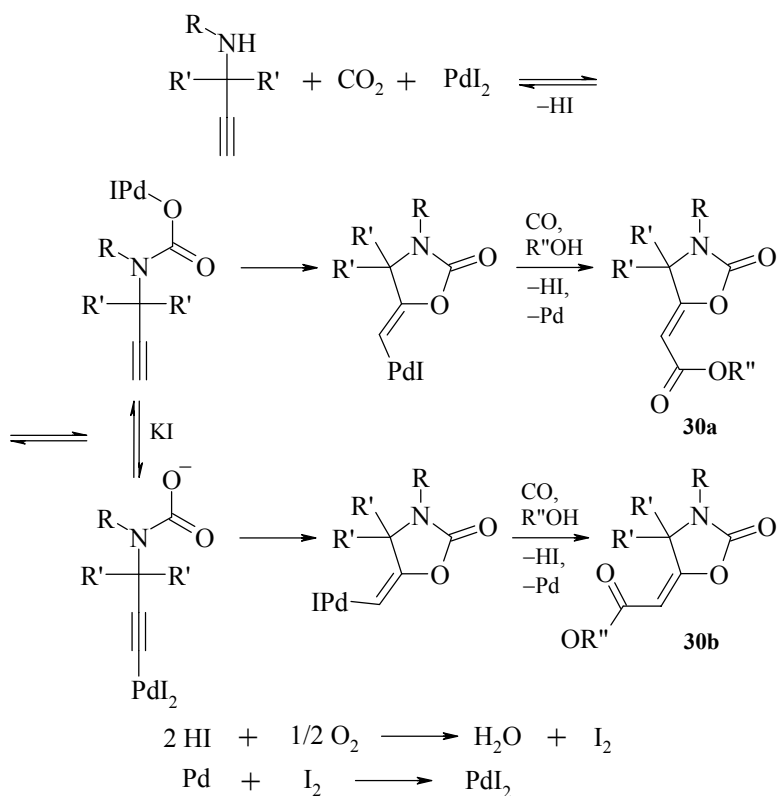
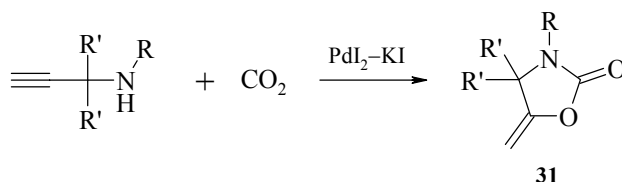
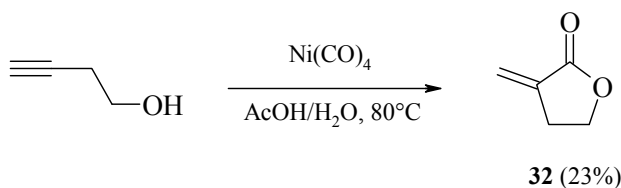


Схема 12



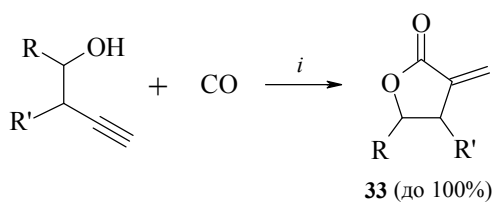
Интерес к синтезу α -метилен- γ -бутиролактонов поддерживается благодаря высокой биологической активности и широкому спектру биологического действия природных продуктов, содержащих фрагмент α -метиленлактона [21, 22]. Например, элефантопин, ацетат эпартотона и вернолепин проявляют противоопухолевую активность [21], а природный сексвитерпеновый лактон фантомолин проявляет цитотоксическую активность [22]. Среди других методов синтеза таких структурных единиц каталитическое циклокарбонилирование ацетиленовых спиртов поначалу не имело большого значения, поскольку давало низкие выходы целевых α -метилен- γ -бутиролактонов **32** [23] (схема 13).

Схема 13



Позднее был предложен [24, 25] общий метод синтеза α -метиленлактонов **33** в мягких условиях, заключающийся в циклокарбонилировании этинильных спиртов при катализе палладийорганическими комплексами (схема 14).

Схема 14



R, R' = H, (CH₂)₂Br, (CH₂)₂CH=CH;

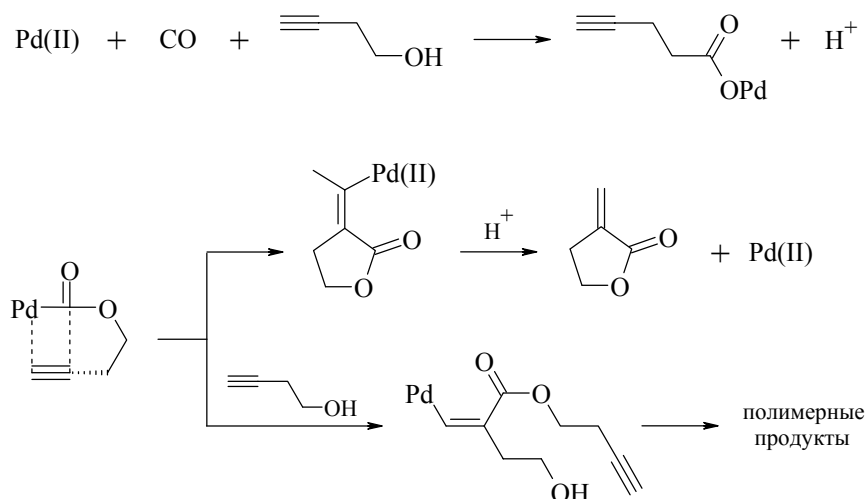
R+R' = (CH₂)₃, (CH₂)₄, (CH₂)₅;

i - PdCl₂ (0.07 экв.), SnCl₂ (0.07 экв.), PPh₃ (или PBu₃) (0.14 экв.),

CO (до 7.8 атм), MeCN, 65–75°C

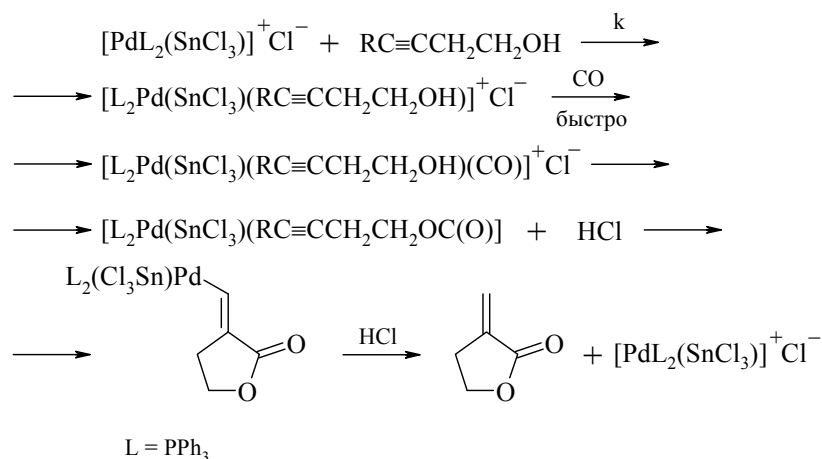
Сравнительное изучение способности различных каталитических систем циклокарбонилировать ациклические и циклические спирты показало, что лучшей из них является раствор PdCl_2 , безводного SnCl_2 и 2 экв. третичного фосфина в ацетонитриле. При этом можно получить с достаточно высоким выходом не только α -метиленовые γ -лактоны, но и δ -лактоны разнообразного строения как с *цис*-, так и *транс*-сочленением колец, если поддерживать низкую концентрацию субстрата (0.1–1 М), чтобы направить реакцию в сторону внутримолекулярной циклизации. Изучение механизма циклокарбонилирования показывает, что сначала из Pd(II) , CO и ацетиленового спирта образуется алкинилоксикарбонилпалладиевая частица, а затем происходит внутримолекулярное *цис*-присоединение с участием связей $\text{Pd}-\text{C}$ и $\text{C}\equiv\text{C}$. Может происходить и конкурентное межмолекулярное присоединение по тройной связи другого субстрата, что приводит к образованию димерных и далее полимерных продуктов [25, 26] (схема 15).

Схема 15



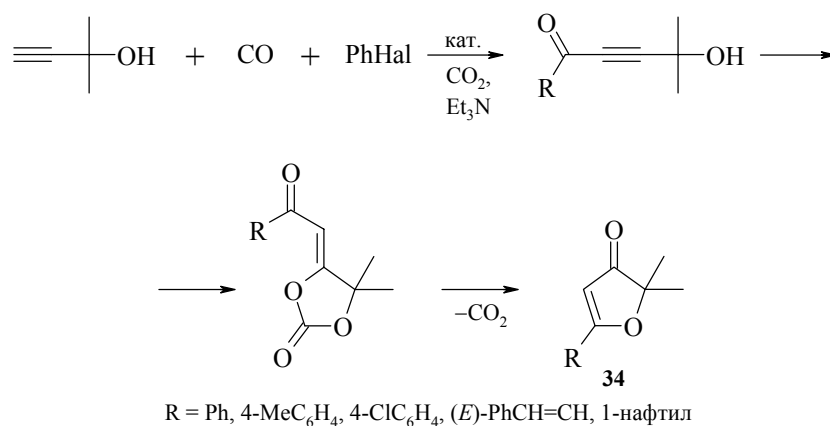
Расщепление винил-палладиевой связи протоном, генерированным вместе с активной карбоксилирующей частицей, приводит к образованию целевого продукта и одновременно регенерирует исходный комплекс Pd(II) . В процессе изучения механизма была открыта [26] более эффективная каталитическая система с участием в качестве сокатализатора SnCl_2 , который делает более лабильной координационную сферу палладия. Если при использовании каталитической системы $\text{PdI}_2/\text{Bu}_3\text{P}/\text{MeCN}$ стадией, определяющей скорость реакции, был захват CO палладием, то в случае второй каталитической системы ($\text{PdCl}_2/2\text{Ph}_3\text{P}/\text{SnCl}_2/\text{MeCN}$) скорость реакции определяет стадия (константа скорости k) координации субстрата, за которой следует быстрый захват CO и завершение реакции циклокарбонилирования (схема 16).

Схема 16



При катализе комплексами переходных металлов, например, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ из диметил(этинил)карбинола, CO и арилгалогенидов в атмосфере CO_2 образуются 3(2*H*)-фураноны **34**. Механизм реакции включает промежуточное образование ацетиленового кетона, который дает с CO_2 циклический карбонат, а последний количественно декарбоксилируется в фуранон **34** [27] (схема 17).

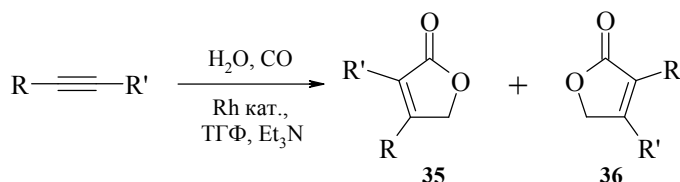
Схема 17



Катализируемое родием карбонилирование ацетиленов в спиртах приводит к 5-алкоксифуран-2(5*H*)-онам [28, 29]. Позднее предложен общий метод синтеза фуран-2(5*H*)-онов **35** и **36** из ацетиленов, состоящий в обработке последних при 100°C в присутствии родиевого кластерного катализатора водяным паром и окисью углерода под давлением 100 атм в ТГФ, содержащем триэтиламин [30]

(схема 18). Соотношение изомерных фуранонов **35** и **36** определяется электронной и стерической природой заместителей.

Схема 18



Родиевые карбонильные кластеры, такие как $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ и $\text{Rh}_6(\text{CO})_{16}$, оказались лучшими катализаторами из исследованных комплексов переходных металлов. Рутениевые карбонилы показывают низкую активность, а кобальтовые и железные совершенно неактивны в этой реакции. Для селективного синтеза фуранонов существенным оказалось присутствие аминов, таких как триэтиламин и диэтиламин. В отсутствие аминов наблюдалось значительное снижение как каталитической активности кластеров, так и селективности образования фуранонов.

Автор выражает искреннюю благодарность профессору Ержанову К.Б. за руководство при подготовке этого обзора.

Литература

1. Нефёдов Б.К., *Синтезы органических соединений на основе окиси углерода*, М.: Наука, 1978.
2. Ян Ю.Б., Нефёдов Б.К., *Синтезы на основе оксидов углерода*, М.: Химия, 1987.
3. Falbe J., *New Synthesis with Carbon Monoxide*, Berlin: Springer, 1980.
4. Гулевич Ю.В., Бумагин Н.А., Белецкая И.П., *Успехи химии* **1988** 57 (9) 529.
5. Лapidус А.Л., Пирожков С.Д., *Успехи химии* **1989** 58 (2) 197.
6. Ojima I., *Chem. Rev.* **1988** 88 1011.
7. Chiusoli G.P., Costa M., Masarati E., Salerno G., *J. Org. Chem.* **1983** 55 35.
8. Chiusoli G.P., Costa M., Pergreffi P., *et al.*, *Gazz. Chim. Ital.* **1985** 115 691.
9. Chiusoli G.P., Costa M., Reverberi S., *Synthesis* **1989** (4) 262.
10. Chiusoli G.P., Costa M., Gerbella M., Salerno G.J., *Gazz. Chim. Ital.* **1985** 115 697.
11. Chiusoli G.P., Costa M., Reverberi S., Salerno G.J., *Gazz. Chim. Ital.* **1987** 117 695.
12. Chiusoli G.P., Pallini L., Terenghi M.G., *Transition Met. Chem.* **1983** 8 189.
13. Абдулганиева С.А., Манчук З.Н., Жапарова З.М., Ержанов К.Б., *ЖОрХ* **1992** 28 (1) 175.
14. Vizer S.A., Yerzhanov K.B., Manchuk Z.N., Wieser A.G., *Eurasian Chem. Tech. J.* **1999** 1 (1) 1.
15. Oppolzer W., Bedoya-Zurita M., Switzer C.Y., *Tetrahedron Lett.* **1988** 29 6433.

16. Oppolzer W., Keller T.H., Bedoya-Zurita M., Stone C., *Tetrahedron Lett.* **1989** 30 (43) 5883.
17. Kondo Y., Sakamoto T., Yamanaka M., *Heterocycles* **1989** 29 (6) 1013.
18. Kondo Y., Shiga F., Murata N., *et al.*, *Tetrahedron* **1994** 50 (41) 11803.
19. Bonardi A., Costa M., Gabriele B., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1995** 36 (41) 7495.
20. Bacchi A., Chiusoli G.P., Costa M., *et al.*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1997** (13) 1209.
21. Kupehan S.M., Eakin M.A., Thomas A.M., *J. Med. Chem.* **1971** 14 1147.
22. Mc Phail A.T., Onan K.D., Lee K.-H., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1974** 2739.
23. Jones E.R.H., Shen T.Y., Whiting M.C., *J. Chem. Soc.* **1950** 230.
24. Norton J.R., Shenton K.E., Schwartz J., *Tetrahedron Lett.* **1975** 51.
25. Murray T.F., Samsel E.G., Varma V., Norton J.R., *J. Am. Chem. Soc.* **1981** 103 (25) 7520.
26. Murray T.F., Norton J.R., *J. Am. Chem. Soc.* **1979** 101 4107.
27. Inoue Y., Ohuchi K., Yen I.F., Imaizumi S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989** 62 (11) 3518.
28. Hong P., Mice T., Yamazaki H., *Chem. Lett.* **1981** 989.
29. Mice T., Hong P., Yamazaki H., *Chem. Lett.* **1981** 993.
30. Doyama K., Joh T., Onitzuka K., *et al.*, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987** 649.

Синтез гетероциклов каталитической внутримолекулярной циклизацией ацетиленовых соединений

Визер С.А., Ержанов К.Б.

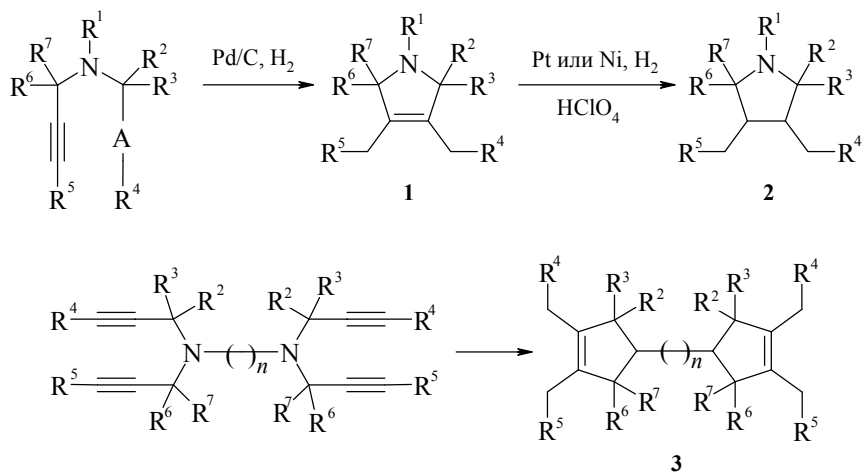
Институт химических наук им. А.Б. Бектурова
Министерства образования и науки Республики Казахстан
480100, Казахстан, Алматы, ул. Ш. Валиханова, 106

Введение

Реакциям внутримолекулярной циклизации ацетиленовых соединений, приводящим к гетероциклам разнообразного строения, посвящены обзоры [1–4], а также некоторые разделы книг [5, 6]. Здесь мы делаем попытку показать роль каталитических методов внутримолекулярной циклизации ацетиленовых соединений в создании моно- и полигетероциклических соединений по данным, опубликованным за последние 30 лет, а также по работам, которые не нашли отражения в упомянутых выше обзорах.

Стерически напряженные пирролины **1** и пирролидины **2** получены восстановительной циклизацией диацетиленовых или ацетиленовых аминов над металлами и солями металлов VIII группы при давлении водорода 4 атм. Из тетраацетиленовых диаминов аналогично получены дипирролы **3** [7] (схема 1).

Схема 1



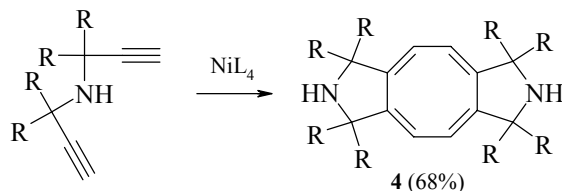
A = двойная или тройная связь

$R^1 = \text{H, Alk, AlkO, AlkNR, галогеналкил}; R^2, R^3, R^6, R^7 = \text{H, Alk};$

$R^2 + R^3 = (\text{CH}_2)_n; R^6 + R^7 = (\text{CH}_2)_n; R^4, R^5 = \text{H, Alk}$

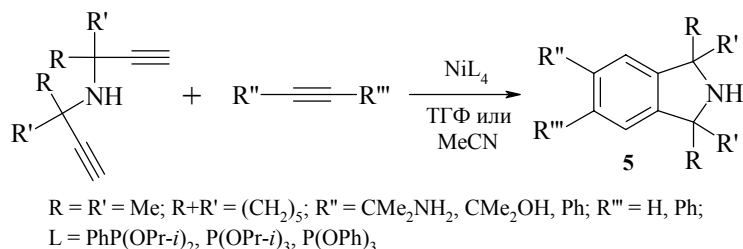
При катализе комплексами никеля тетразамещенные дипропаргиламины циклизуются до дипирролидиноциклооктатетраена **4** [8] (схема 2).

Схема 2



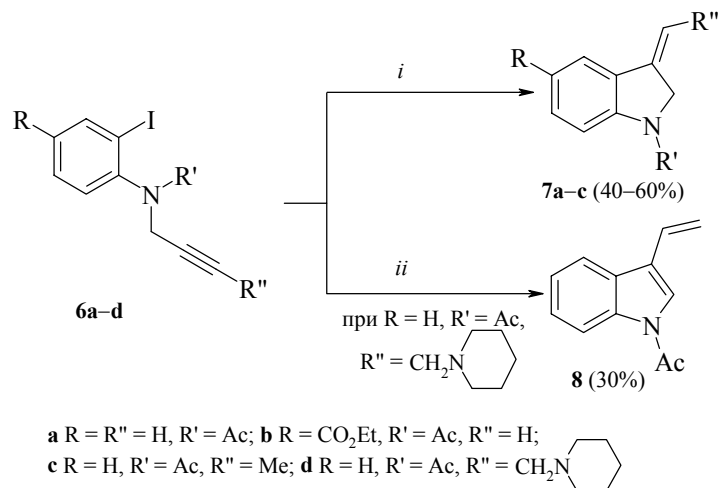
В присутствии второго ацетиленового соединения и комплексов никеля дипропаргиламины образуют с высокими выходами замещенные изоиндолы **5** [9] (схема 3).

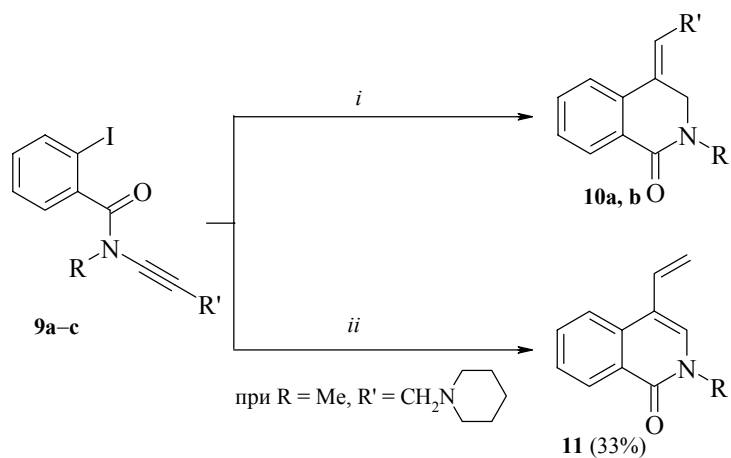
Схема 3



В результате tandemного каталитического процесса (циклизации и захвата аниона) N-алкинил-о-иоданилины **6a–d** превращаются в производные индола **7a–c**, **8**, а N-алкиниламиды о-иодбензойной кислоты **9a–c** – в изохинолиноны **10a**, **b**; **11**. Реакция регио- и стереоспецифична. Индол **8** и изохинолинон **11** образуются в результате отщепления пиперидина от соединений **6d** и **9c** [10] (схема 4).

Схема 4





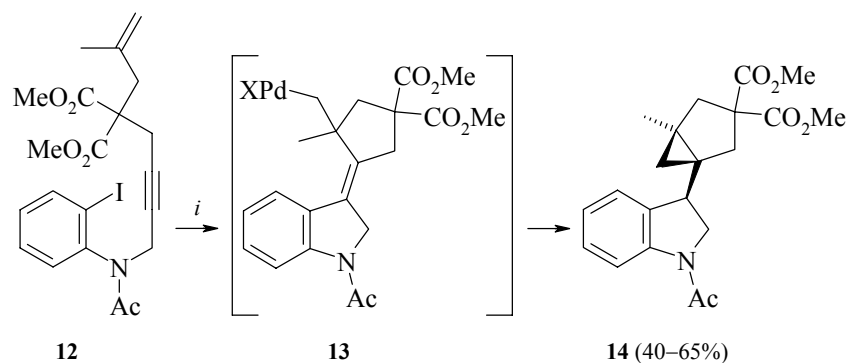
a R = Me, R' = H; **b** R = Bn, R' = Me; **c** R = Me, R' = CH₂N(сиклопентил)

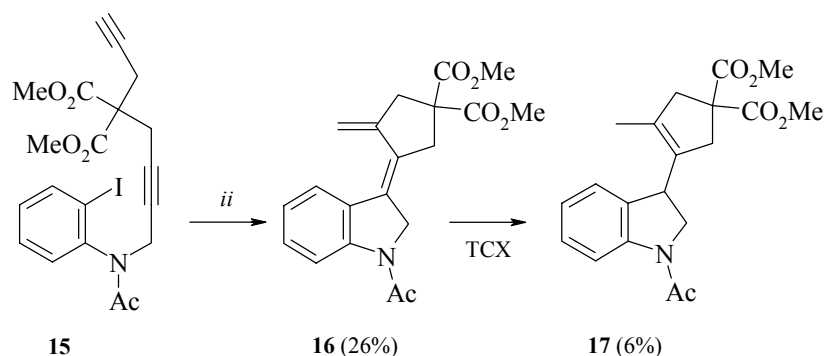
i - 10 мол.% Pd(OAc)₂, 20 мол.% PPh₃, MeCN, 4 моля HN(сиклопентил), 3 моля HCO₂H, 60°, 12 ч;

ii - 10 мол.% Pd(OAc)₂, 20 мол.% PPh₃, 1 моль HCO₂H, 60°, 12 ч

Катализируемая Pd(OAc)₂ циклизация *o*-иодалкиниланилинов **12** и **15** приводит к образованию три- и тетрациклических производных индола **14**, **16**, **17**. В первом случае циклизация промежуточного комплекса **13**, по-видимому, энергетически выгоднее, чем анионный обмен и восстановительное отщепление. При выделении соединения **16** с помощью ТСХ происходит самопроизвольная изомеризация двойных связей, в результате чего образуется индол **17** [11] (схема 5).

Схема 5

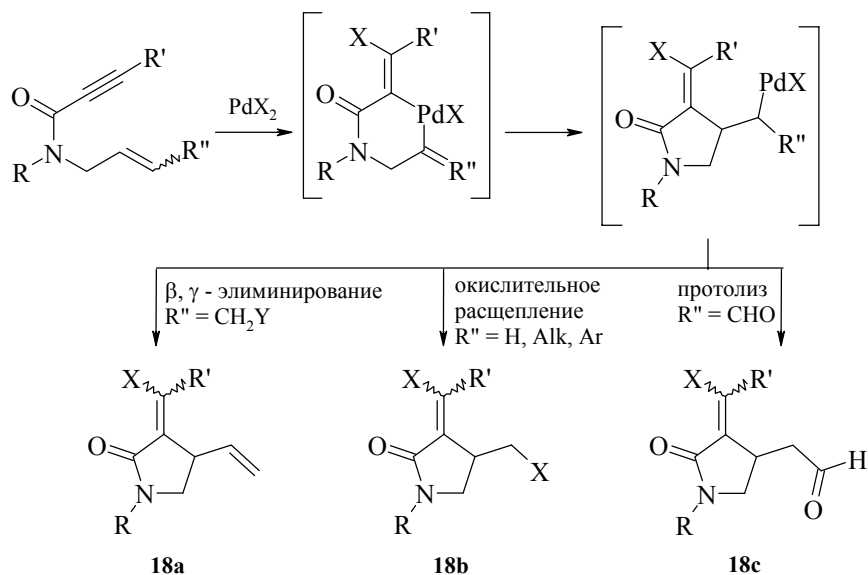




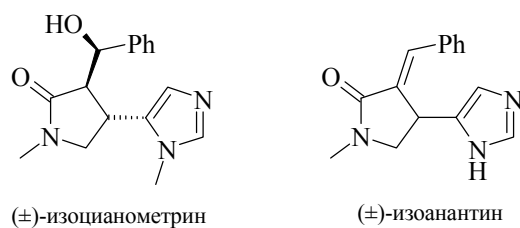
i - 10 мол.% Pd(OAc)₂, 20 мол.% PPh₃, 1 моль Et₄NCl, 1.2 моль Bu₃SnCH=CH₂, MeCN, 25°C, 2 ч, (или HCO₂Na, ДМФА, 70°C, 1 ч);
ii - 10 мол.% Pd(OAc)₂, 20 мол.% PPh₃, 1 моль Et₄NCl, MeCN, 70°C, 1 ч

Производные α-алкилиден-γ-бутиролактама **18a–c** синтезированы циклизацией N-аллилалкиниламинов при катализе солями палладия и расщеплении связей C–Pd тремя путями для регенерации Pd(II) катализатора: элиминированием β-гетероатома, окислительным расщеплением и протолизом [12] (схема 6).

Схема 6

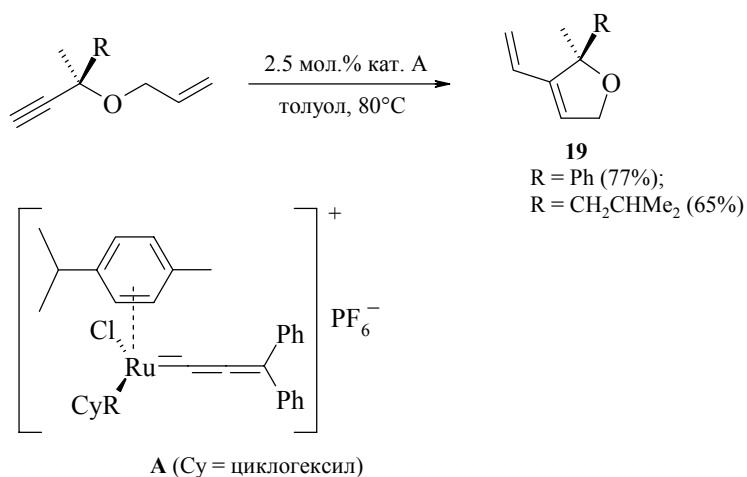


С использованием этой методологии осуществлен полный синтез природных соединений (±)-изоцианометрина и (±)-изоанантина [12].

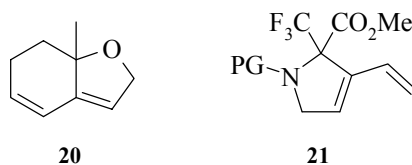


Аллилпропаргиловые эфиры циклизуются до 3-винил-2,5-дигидрофуранов **19** при катализе рутениевым комплексом **A**. При этом первоначальное фотооблучение реакционной смеси эффективно повышает каталитическую способность **A** [13] (схема 7).

Схема 7

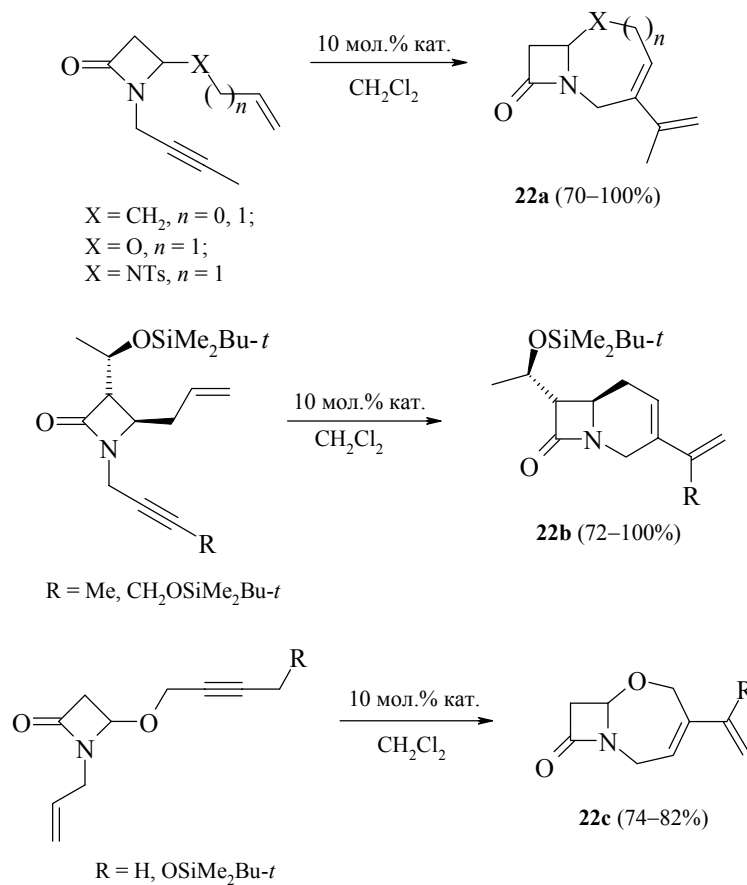


Позднее метатезис при участии катализаторов типа **A** был использован для синтеза не только кислород-, но и азотсодержащих гетероциклов **20**, **21** [14].



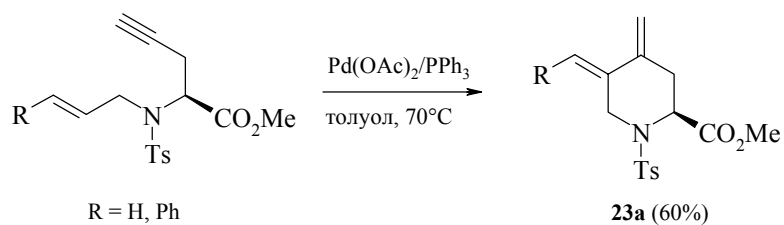
Широкий круг бициклических β-лактамов **22a–c** получен циклизацией моноциклических β-лактамов с ацетиленовыми и алкеновыми заместителями в условиях метатезиса, катализируемого комплексом *транс*-(Cy₃P)₂Cl₂Ru=CHPh [15] (схема 8).

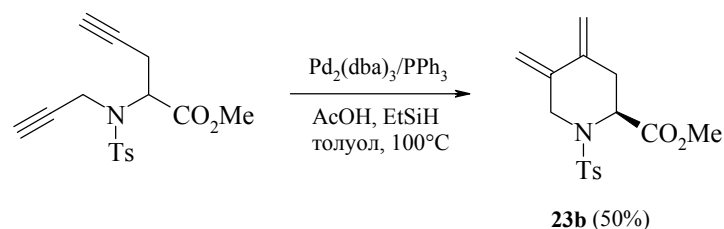
Схема 8



С помощью метатезиса эфиров ацетиленовых аминокислот при катализе комплексными Pd-катализаторами получены производные пиперидинкарбоновых кислот **23a, b** [16] (схема 9).

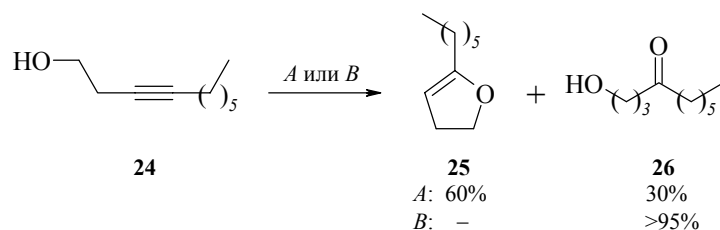
Схема 9





Соли палладия эффективно катализируют внутримолекулярное присоединение гидроксильной и аминной групп по тройной углерод-углеродной связи ацетиленовых спиртов и аминов. Например, 3-децин-1-ол **24** в безводных условиях (*A*) циклизуется, давая преимущественно дигидрофуран **25**, тогда как в присутствии воды (*B*) образуется исключительно гидроксикетон **26**, являющийся продуктом гидролиза дигидрофурана **25** [17] (схема 10).

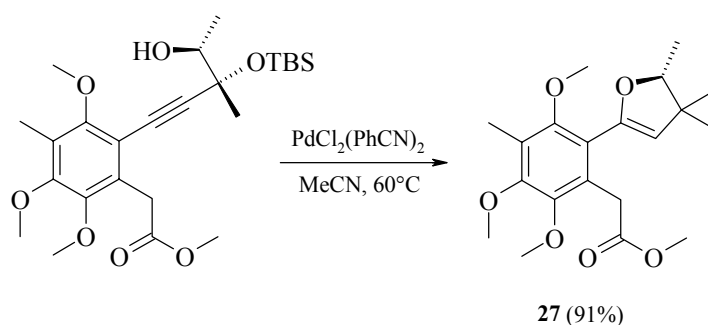
Схема 10



A - $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (0.01–0.03 экв.), безв. Et_2O , комн. т-ра, 5–10 ч;
B - PdCl_2 (0.01–0.05 экв), водн. MeCN, кипячение 30 мин

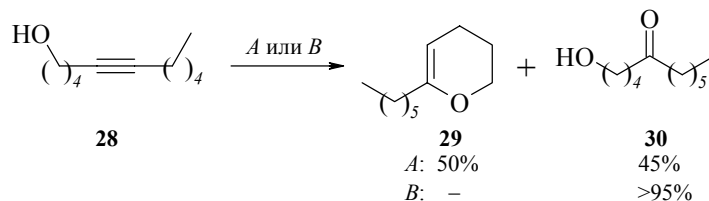
Эта реакция применима для синтеза дигидрофурана **27**, являющегося промежуточным продуктом в синтезе антибиотика фурахиноцина D [18] (схема 11).

Схема 11



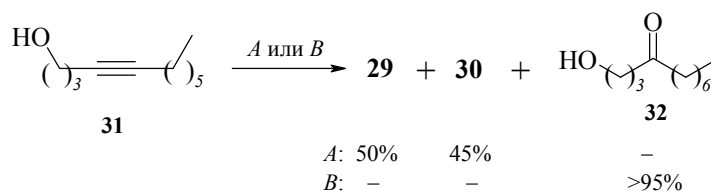
5-Ундецин-1-ол **28** циклизуется в дигидропиран **29** и дает продукт его гидролиза – гидроксикетон **30** – в условиях *A* и *B* (как выше) [17] (схема 12).

Схема 12



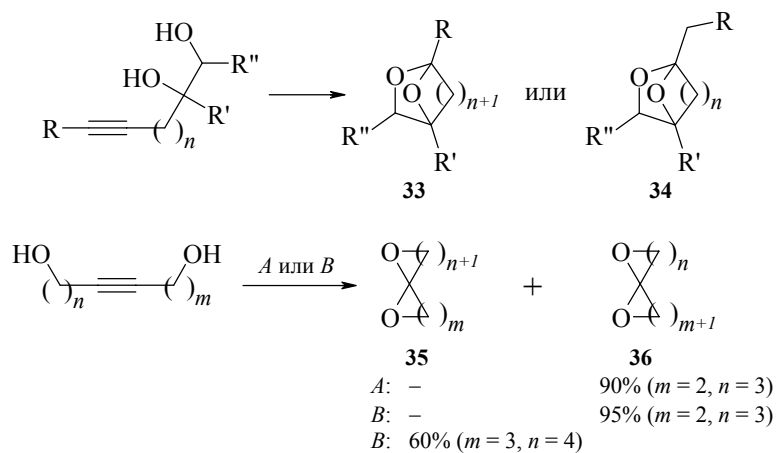
В противоположность спиртам **24** и **28**, 4-ундецин-1-ол **31** преимущественно претерпевает 6-эндо-циклизацию в условиях реакции *A*, тогда как в условиях *B* 5-экзо-циклизация с последующим гидролизом приводит к образованию 1-гидрокси-4-ундеканона **32** (схема 13).

Схема 13



Внутримолекулярным присоединением гидроксильных групп к тройной связи из ацетиленовых гликолей можно получить бициклические ацетали **33**, **34** и спироацетали **35**, **36**, многие из которых являются феромонами жуков-короедов [17] (схема 14).

Схема 14

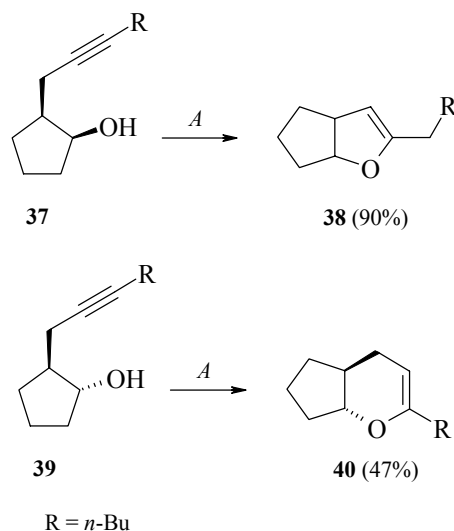


A - $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (0.01 экв.) в эфире, $\sim 20^\circ\text{C}$, 5 ч;

B - PdCl_2 (0.01 экв.) в водн. MeCN, кипячение 1 ч

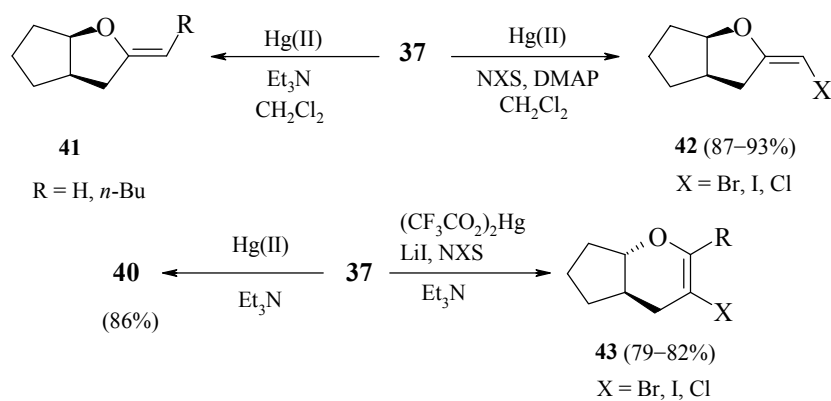
Направление присоединения гидроксильной группы к тройной углерод-углеродной связи циклических спиртов **37** и **39** зависит от геометрии спирта: в случае *цис*-спирта образуется продукт с пятичленным циклом **38**, а из *транс*-изомера – с шестичленным циклом **40** [17] (схема 15).

Схема 15



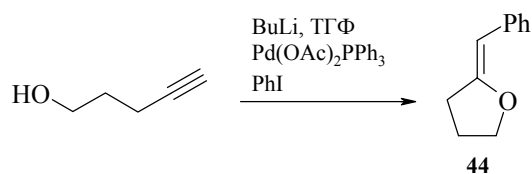
При катализе солями ртути – HgCl_2 , $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, $\text{Hg}(\text{OCOCF}_3)_2$ – *цис*-спирт **37** образует экзоеновый тетрагидрофуран **41**, а *транс*-спирт **39** дает дигидропиран **40**, но с меньшим выходом. Если ртутьорганический интермедиат захватывается N-галогенсукцинимидом (NXS), то образуются β -галогензамещенные производные тетрагидрофурана **42** и дигидропирана **43** [19] (схема 16).

Схема 16



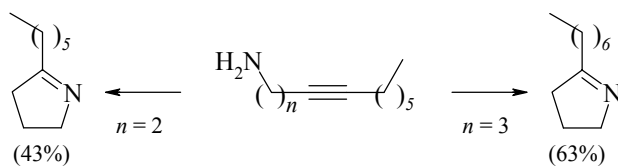
При катализе $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ или PdCl_2 может быть осуществлена одновременная циклизация и кросс-сочетание ацетиленовых спиртов $2\text{-HOCH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$, $\text{HO}(\text{CH}_2)_3\text{C}\equiv\text{CH}$ с органическими галогенидами, такими как PhI , 2-иодтиофен, до α -алкилидентетрагидрофуранов. Например, из пентин-4-ола стереоселективно образуется 2-бензилидентетрагидрофуран **44** [20] (схема 17).

Схема 17



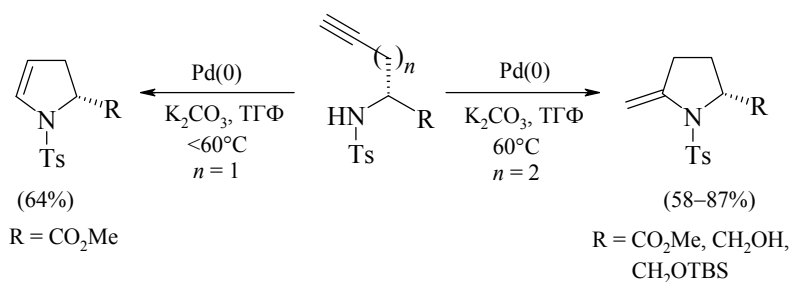
Аминогруппа также может внутримолекулярно присоединяться к ацетиленовой связи при каталитическом действии PdCl_2 в кипящем ацетонитриле *эндо*- и *экзо*-способом [17] (схема 18).

Схема 18



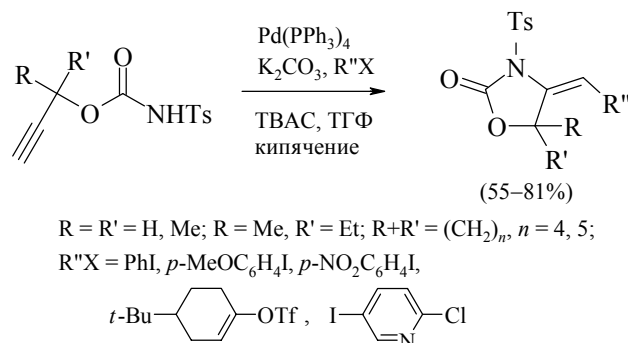
При катализе $\text{Pd}(0)$ в зависимости от числа метиленовых групп n также образуются продукты *эндо*- и *экзо*-циклизации [21] (схема 19).

Схема 19



При катализе фосфиновыми комплексами $\text{Pd}(0)$ можно осуществить одновременную циклизацию и кросс-сочетание ацетиленовых аминов с арилгалогенидами или трифлатами [22, 23] (схема 20).

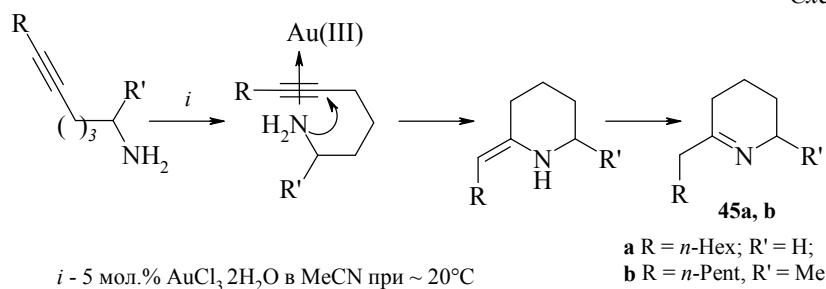
Схема 20



Аналогично при последовательном действии на ацетиленовые амины *n*-BuLi в качестве основания, Pd(OAc)₂, PPh₃ и 3 экв. органического галогенида в ТГФ получают (2-алкилиден)пирролидины и -пиперидины [24].

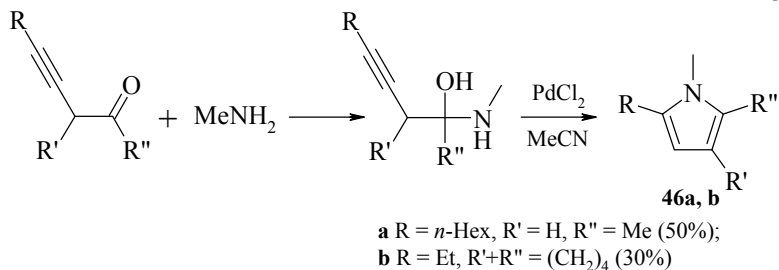
При каталитическом действии солей золота происходит внутримолекулярное присоединение амина к тройной углерод-углеродной связи с образованием 2,3,4,5-тетрагидропиранов **45** с количественным выходом. В присутствии 5 мол. % PdCl₂(MeCN)₂ как катализатора (12 ч кипячения в пропонириле) выход соединения **45a** составляет только 70% [25] (схема 21).

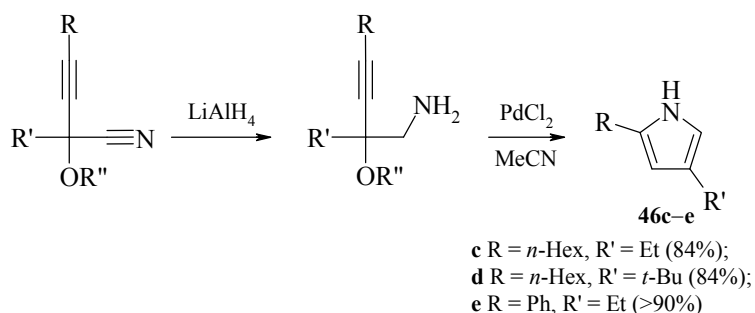
Схема 21



Полизамещенные пирролы **46a–e** можно получить из ацетиленовых аминокислот и аминов в кипящем ацетонитриле при катализе хлористым палладием [17, 26] (схема 22).

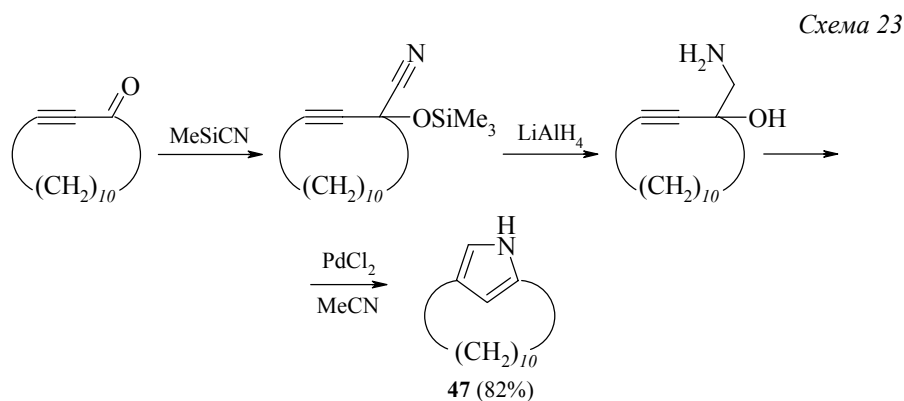
Схема 22



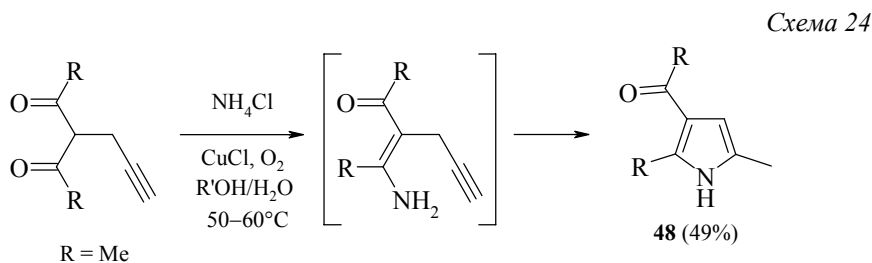


Исследование разных катализаторов в этой реакции показывает, что хлорид палладия дает наилучшие результаты, использование ацетата палладия приводит к снижению выхода пирролов **46c–e**. Еще менее эффективны в порядке убывания соли других металлов: $\text{H}_2\text{PtCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, AgOCOCH_3 , CuCl , $\text{RhCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$, WCl_2 , SnCl_4 и AlCl_3 [26].

Предложенный метод был применен для синтеза пирролофанов **47** [17] (схема 23).

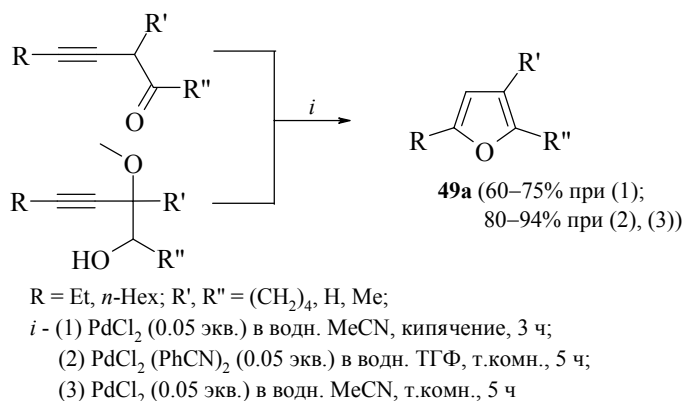


Нами найдено [27, 28], что при взаимодействии 2-пропаргил-1,3-дикетонов с хлоридом аммония в водно-спиртовом растворе при катализе свежеприготовленной однохлористой медью, непрерывном барботировании воздуха и нагревании до 50–60°C образуются 2-*R*-3-ацил-5-метилпирролы **48**. Реакция, несомненно, идет через промежуточное образование енаминокетона, который под воздействием однохлористой меди циклизуется до пиррола **48** (схема 24).



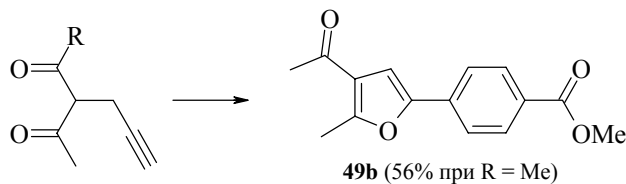
Аналогично описанному выше синтезу пирролов [17, 26] из β -, γ -ацетиленовых кетонов или 2-метокси-3-алкин-1-олов можно синтезировать фураны **49a** (схема 25).

Схема 25



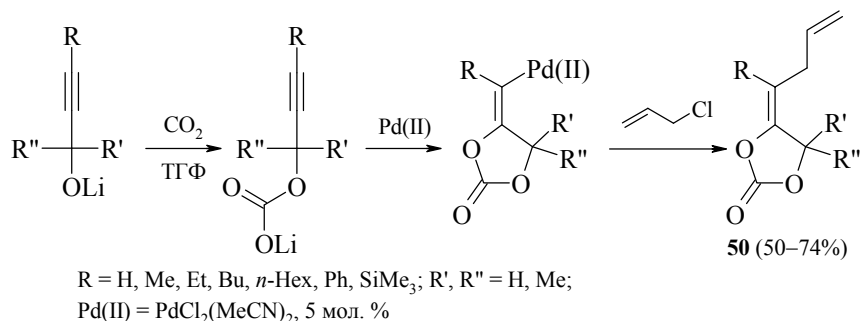
2,3,5-Тризамещенные фураны **49b** можно получить с хорошими выходами катализируемой палладием реакцией 2-пропаргилзамещенных 1,3-дикарбонильных соединений с винил- или арилтрифлатами и галогенидами в присутствии поташа [29] (схема 26).

Схема 26



При катализируемой комплексами Pd(II) циклизации 2-алкинилкарбонатов лития, получаемых взаимодействием соответствующих алколюлятов с диоксидом углерода, происходит регио- и стереоселективное образование циклических этиленкарбонатов **50** [30] (схема 27).

Схема 27



Найден общий метод синтеза 2,3-дигидро-4*H*-1,4-оксазин-2-онов **51** и 6-метилморфолин-2-онов **52** путем катализируемой желтой окисью ртути циклизации N-ацил-N-пропинаминокислот (схема 28). Циклизация протекает при 100°C в толуоле и в других высококипящих растворителях (ДМФА, ГМФА), но не идет в низкокипящих, таких как CHCl_3 , ацетон, ТГФ. В этих случаях, как и при отсутствии катализатора, возвращается исходная аминокислота. Неацилированные аминокислоты также не дают продуктов циклизации [31].

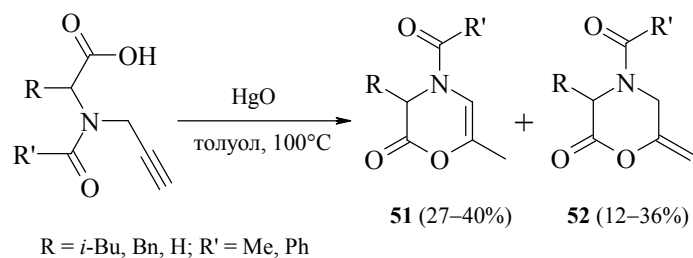


Схема 28

2-Замещенные индолы **53** и бензоиндолы **54** получены с высокими выходами в результате внутримолекулярной циклизации N-бензил-2-алкиниланилинов и нафталинов соответственно под действием CuI при нагревании в ДМФА. Циклизация 2-(триметилсилилэтинил)анилина сопровождается отщеплением триметилсилильной группы [32] (схема 29).

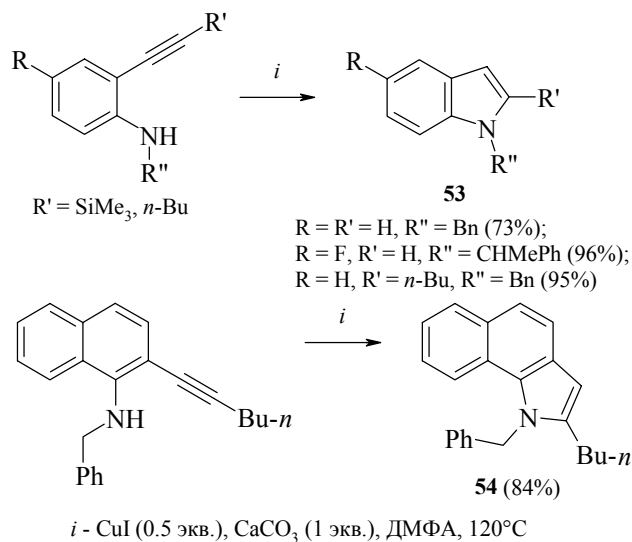
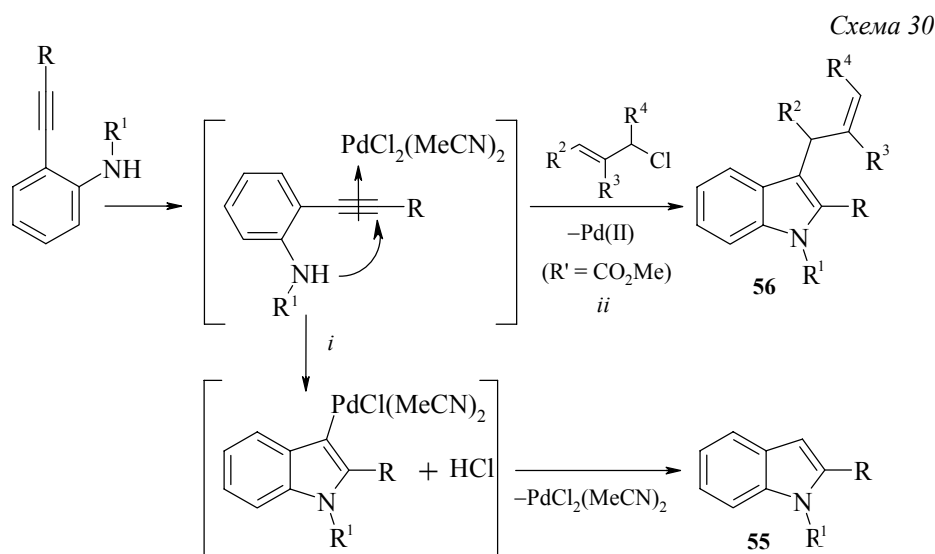


Схема 29

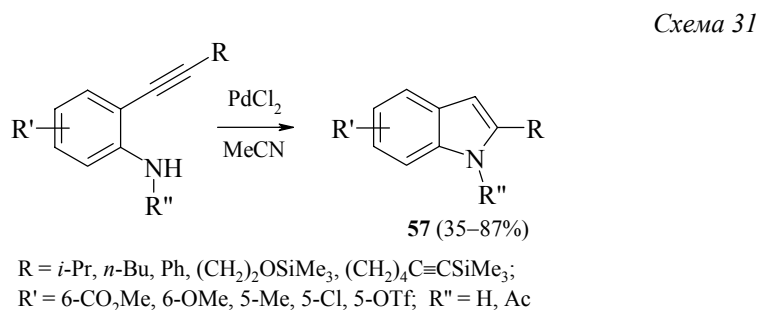
Позднее найдено, что катализ хлористым палладием [33] или тетрахлорауратом натрия [34] позволяет снизить температуру до 80°C и даже комнатной и получать в результате аналогичной циклизации 2-замещенные алкилиндолы **55** с высокими выходами [33–36]. Выход индолов **55** при катализе $\text{NaAuCl}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ выше

на 5–10%. Механизм реакции несомненно включает нуклеофильную атаку азота на алкиновый комплекс. Расщепление связи Pd–C или Au–C в результате протолиза приводит к образованию индола **55** и регенерации катализатора [34, 35]. Если реакцию проводить в присутствии аллилхлоридов и метилоксирана (в случае R'' = COOMe) при катализе PdCl₂(MeCN)₂ с хорошими выходами образуются N-карбометокси-2-алкил-3-аллилиндолы **56**. Отсутствие оксирана, используемого для улавливания протонов, приводит к снижению выхода аллилированных индолов **56** до 30% [34] (схема 30).



R = *n*-Bu, *t*-Bu, CH(Me)C₆H₁₃, Ph; R¹ = H, Ac, CO₂Me;
R² = H, Me, CH=CH₂; R³ = H, Me, Cl; R⁴ = H, Me, Et;
i - PdCl₂ (5 мол. %), кипячение в MeCN или NaAuCl₄·2H₂O, ТГФ, ~20°C, атмосфера Ar;
ii - PdCl₂ (MeCN) (5 мол. %), метилоксиран (10 экв.), хлористый аллил (10 экв.),
ТГФ при кипячении или при ~20°C в атмосфере Ar

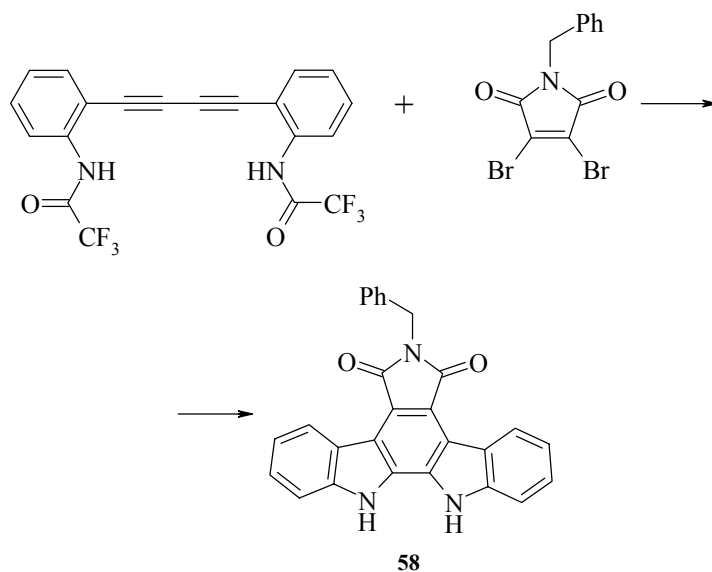
Циклизацией 5(6)-замещенных 2-алкиниланилинов при кипячении в ацетонитриле и катализе PdCl₂(MeCN)₂ с высокими выходами получены индолы **57** [35, 36] (схема 31).



Циклизацию 2-алкиниланилинов до 2-замещенных индолов можно осуществлять с хорошими и высокими выходами также в кислотной двухфазной системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{--HCl}$ при комнатной температуре в присутствии Bu_4NCl и PdCl_2 [37].

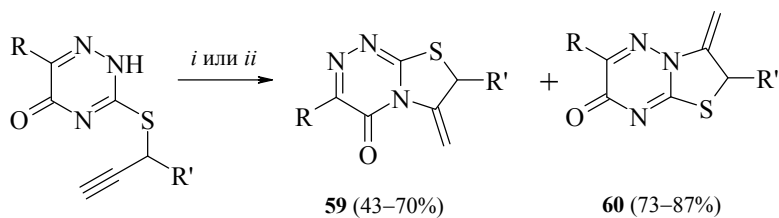
С помощью аналогичной реакции производных ди(*o*-аминофенил)диацетилена можно получить в одну стадию производное индоло[2,3-*a*]карбазола **58** – полициклической системы, лежащей в основе структуры алкалоидов ребеккамицина и арциафлавина [38] (схема 32).

Схема 32



При катализируемой комплексами Pd(II) циклизации 3-пропаргилтио-1,2,4-триазин-5(2*H*)-онов в кипящем ацетонитриле или диметоксиэтано преимущественно или селективно образуются региоизомеры **59** тиазоло-1,2,4-триазинов, а при катализе гидроксидом натрия в кипящем метаноле селективно получены региоизомеры **60** [39] (схема 33).

Схема 33



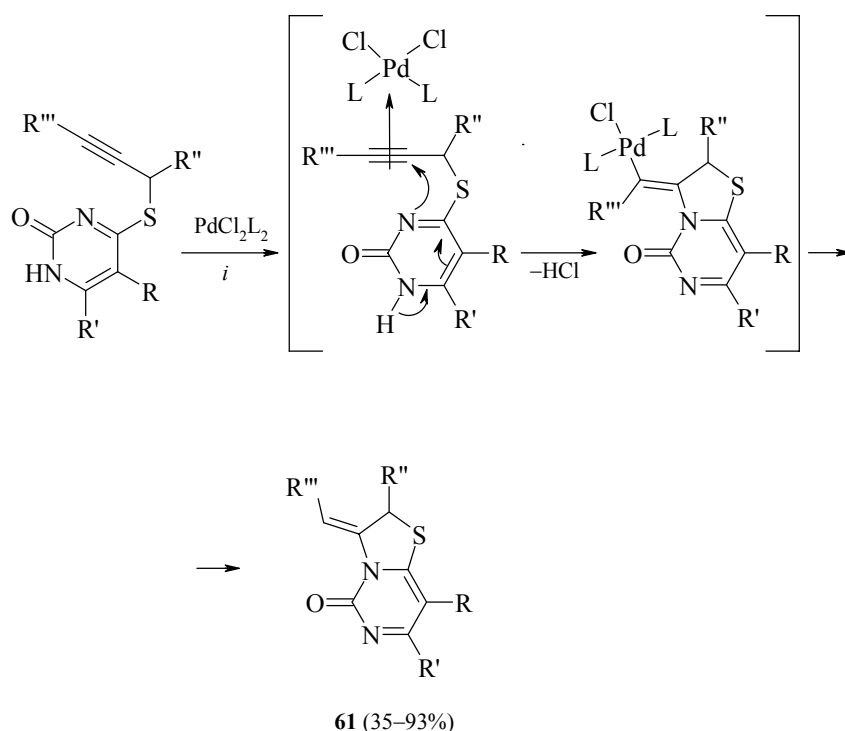
$\text{R} = \text{H, Me, Ph; R}' = \text{H, Me;}$

i - $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ 2–5 мол.%, MeCN или диметоксиэтан, кипячение;

ii - NaOH 10–50 мол.%, MeOH , кипячение

Аналогичную циклизацию претерпевают 4-(пропаргилтио)пиримидин-2(1*H*)-оны, превращаясь путем внутримолекулярного нуклеофильного присоединения амида к палладий–алкиновому комплексу в тиазолопиримидин-5-оны **61** [40] (схема 34).

Схема 34

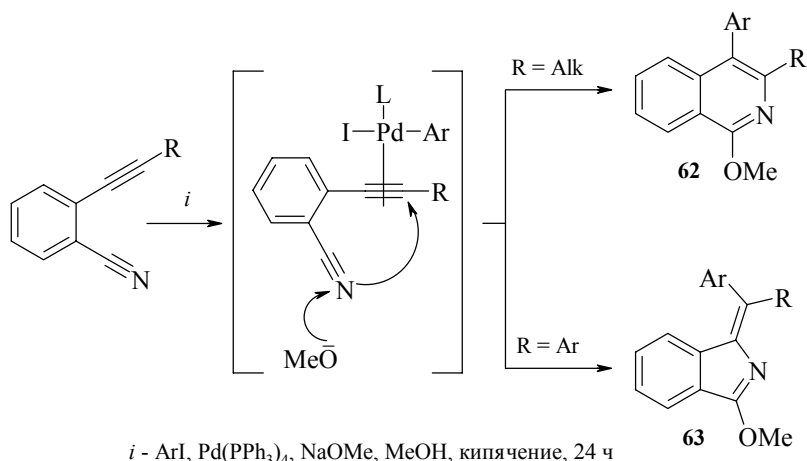


$R = H, Me, F, Br; R', R'', R''' = H, Me;$

i - $PdCl_2(PhCN)_2$ (1–10 мол.%), диметокситан (или MeCN, MeOH), кипячение

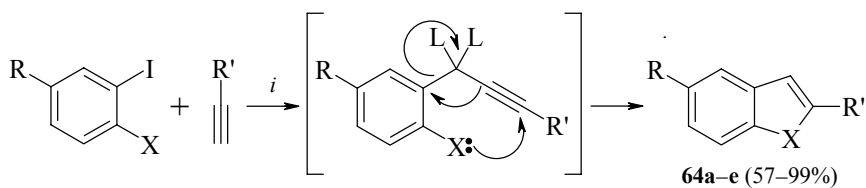
При обработке 2-(алкилэтинил)бензонитрилов метоксидом натрия в кипящем метаноле в присутствии одного эквивалента арилиодида и 5 мол. % $Pd(PPh_3)_4$ образуются 3-алкил-4-арилизохинолины **62** с выходом 40–50% и изоиндолы **63** с выходом 20–30%. Из 2-(арилэтинил)бензонитрилов в этих условиях получают только изоиндолы **63** с выходом до 60%. Образование соединений **62** и **63** авторы объясняют различиями регионаправленности атаки палладиевого комплекса на связь $C\equiv C$, что приводит к различным $\sigma-Csp^2$ -палладиевым комплексам, последующая тандемная циклизация которых под действием метоксид–аниона дает гетероциклы разного строения [41] (схема 35).

Схема 35



Синтез индолов и бензофуранов путем двухстадийного процесса, включающего sp^2 - sp -сочетание и последующую внутримолекулярную циклизацию, изучается давно, причем вначале применялись жесткие условия и катализаторы, содержащие медь(I) [42–44]. Дальнейшее развитие реакций этого типа привело к использованию палладиевых катализаторов в безводных условиях. Обычно при этом требовались высокие температуры и агент межфазного переноса для получения циклических продуктов с достаточно хорошими выходами [42–48]. Жене с сотрудниками предложен весьма эффективный метод синтеза индолов и бензофуранов **64**, который отличается мягкими условиями (температуры от комнатной до 65°C) и использованием растворимого в воде катализатора Pd(OAc)₂/TPPTS (TPPTS – трифенилфосфинтрисульфат натрия) без промотора, содержащего медь(I). Метод удобен в применении, так как катализатор и основание легко удаляются водой, а продукт получается сразу с высокой чистотой. По существу реакция представляет собой sp^2 - sp -сочетание с последующей внутримолекулярной циклизацией палладийорганического интермедиата [49, 50] (схема 36).

Схема 36



X = NH₂, NHC(O)CF₃, OH;

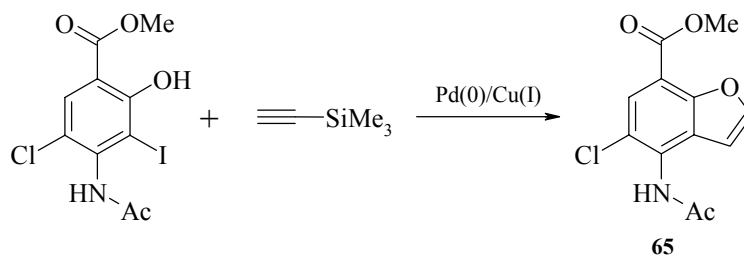
R' = *n*-Bu, CEt₂NH₂, CH(OH)C₆H₁₁, CMe₂OH;

R = H, X = NH (**a**); R = H, X = NC(O)CF₃ (**b**); R = H, X = O (**c**); R = CHO, X = O (**d**);

i - Pd(OAc)₂/TPPTS (1 : 2) 2.5 мол.%, Et₃N 2.5 экв., MeCN/H₂O (15 : 1), 20–65°C

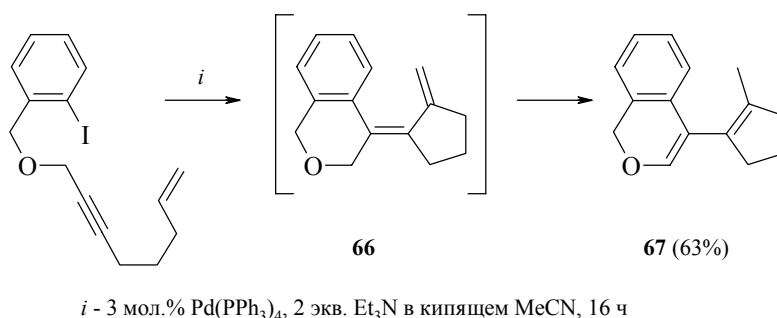
Аналогичной двухстадийной реакцией, протекающей последовательно в одной колбе, можно из замещенных *o*-иодфенолов получить функционализированные бензофураны **65** [51] (схема 37).

Схема 37

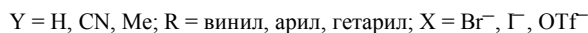


В результате внутримолекулярного каскадного процесса, катализируемого комплексом палладия, из алкенинильного производного *o*-иодбензильного спирта получено соединение **66**, легко изомеризирующееся в изохромен **67** [52] (схема 38).

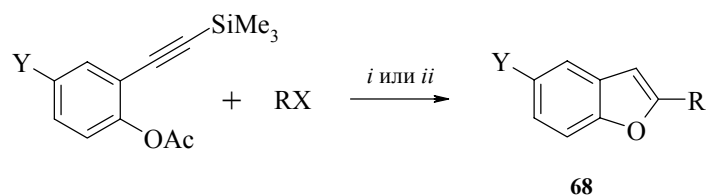
Схема 38

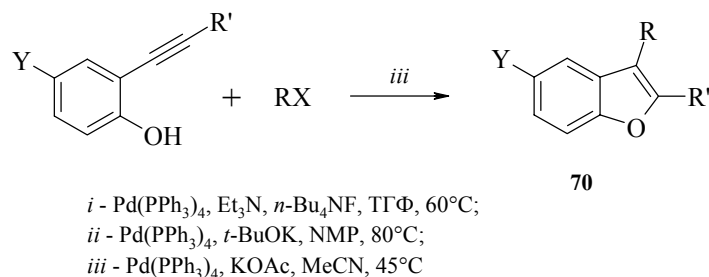


Взаимодействие *o*-этинилфенолов с разнообразными ненасыщенными галогенидами и трифлатами в ДМФА при 80°C в присутствии Pd(OAc)₂(PPh₃)₂, CuI и Et₃N приводит к образованию 2-винил- и 2-арилбензо[*b*]фуранов **68** с выходами 42–87%. В качестве побочных продуктов обычно образуются небольшие количества 2,3-дизамещенных бензо[*b*]фуранов **69**, которые в некоторых случаях становятся преобладающими (например, при Y = H, RX = 5-бромпиридин выход **69** достигает 33%) [53] (схема 39). Предполагается, что соединения **68** образуются через катализируемое палладием *sp*²-*sp*-сочетание, за которым следует циклизация, а при получении соединений **69** сначала происходит координация σ-C*sp*²-палладиевых комплексов по тройной связи C≡C до образования η²-палладиевых комплексов **A**, сопровождающаяся внутримолекулярной нуклеофильной атакой активированной тройной связи кислородным атомом *o*-ОН-группы и восстановительным отщеплением палладиевого комплекса L₂Pd⁰ от σ-винилпалладиевых комплексов **B**.



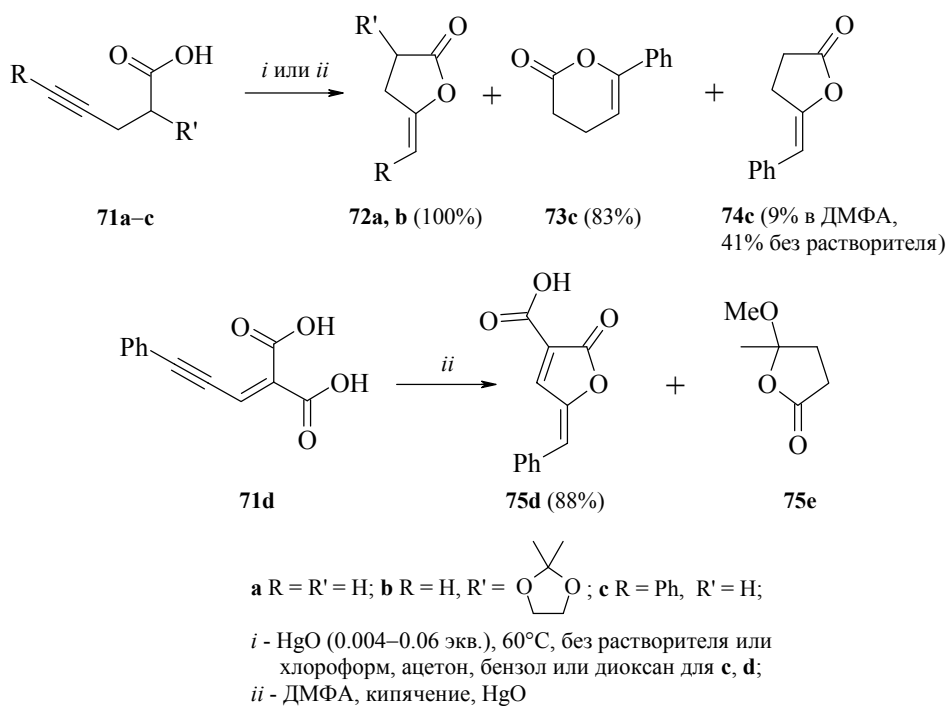
Образования дизамещенных бензофуранов **69** можно избежать, защитив гидроксильную группу исходных этинилфенолов ацетилизированием, при этом и ацетиленовый водород может быть замещен триметилсилильной группой. Для снятия ацетильной защиты используются либо тетрагидрофурановый раствор $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, либо $t\text{-BuOK}$, в последнем случае выход бензофуранов **68** выше. Использование замещенных *o*-алкинилфенолов в качестве исходных соединений в аналогичных реакциях с ненасыщенными галогенидами и трифлатами приводит к образованию 2,3-дизамещенных бензо[*b*]фуранов **70** путем внутримолекулярной циклизации, ускоряемой σ -винил- и σ -арилпалладиевыми комплексами, генерируемыми *in situ*. В этом случае лучшие результаты получены при использовании KOAc и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ [53] (схема 40).





Соединения, содержащие γ - или δ -ненасыщенный лактонный цикл, проявляют разные виды биологической активности [54], в том числе противоопухолевую [55] и карциногенную [56, 57]. Циклизация карбоновых кислот **71a–d** в присутствии каталитического количества оксида ртути(II) предложена в качестве нового метода синтеза γ -метиленбутиролактонов **72**, **74**, **75** [58] (схема 41).

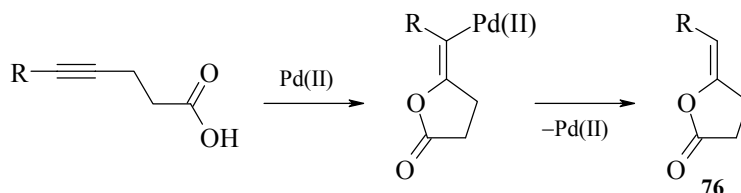
Схема 41



При нагревании кислоты **71a** или метиленлактона **72a** в кипящем метаноле и в присутствии HgO образуется насыщенный лактон **75e**.

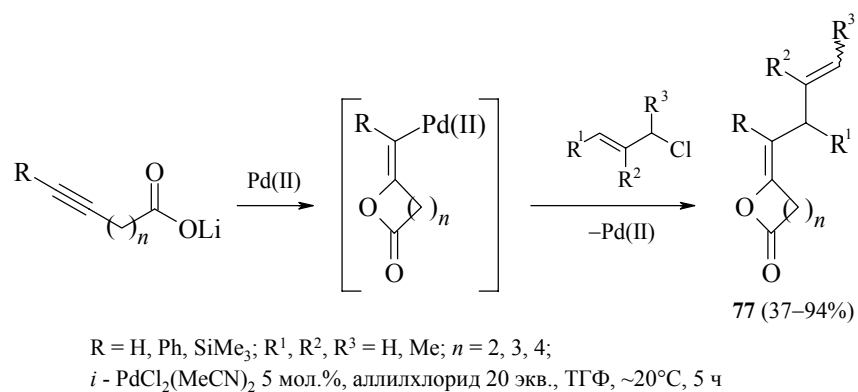
Позднее внутримолекулярной циклизацией 4-алкиновых кислот, катализируемой Pd(II), осуществлен стереоселективный синтез γ -алкилиденбутиролактонов **76** [59] (схема 42).

Схема 42



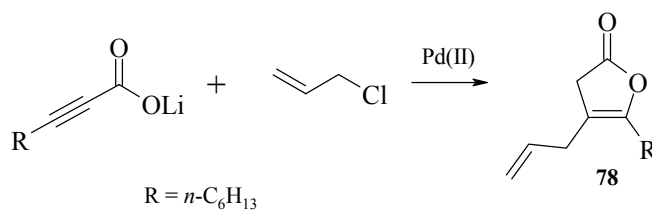
Затем было найдено, что при улавливании палладийорганического интермедиата различными электрофилами можно получить лактоны **77** с определенной конфигурацией алкенилиденовой группы [60] (схема 43).

Схема 43



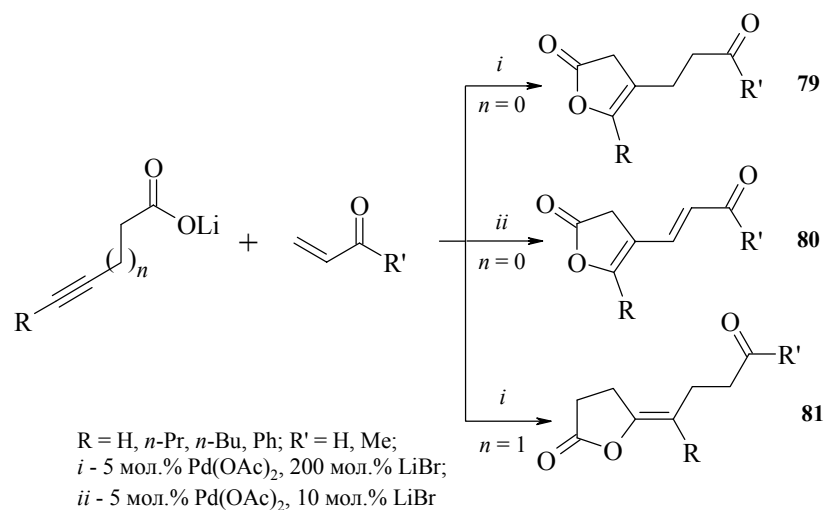
Однако при реакции 3-октиноата лития с аллилхлоридом вместо описанной выше *экзо*-циклизации наблюдается *эндо*-циклизация, в результате которой образуется 3-аллил-3-децен-4-олид **78** (схема 44).

Схема 44



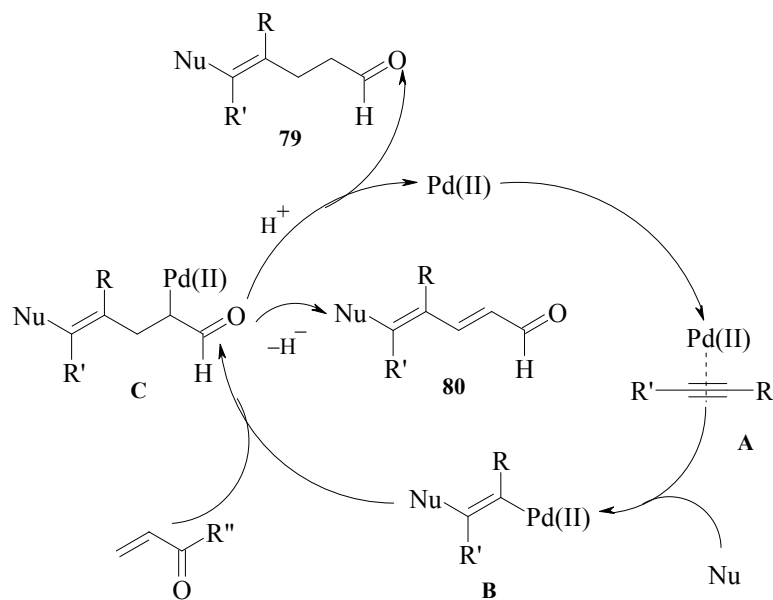
Катализируемое ацетатом палладия взаимодействие ацетиленовых кислот с α,β -непредельными альдегидами и кетонами в присутствии галогенидов лития приводит к алкилированным фуран-2-онам **79**, **80** и γ -алкилиденбутиролактонам **81** с выходами от 40 до 85% [61] (схема 45).

Схема 45



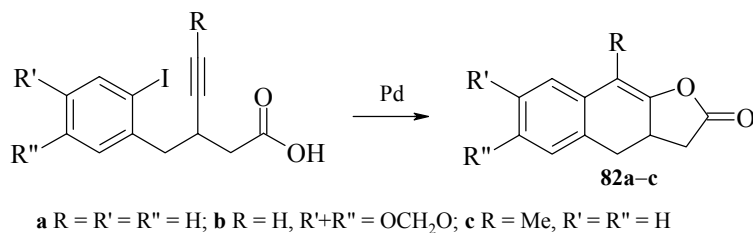
Авторы считают, что подобные реакции идут через образование алкинил-палладиевого комплекса **A**, который в результате присоединения нуклеофила Nu преобразуется в комплекс **B**, взаимодействующий с α,β -непредельным кетоном или альдегидом и дающий при этом палладийорганическое соединение **C**. Последнее в результате протолиза переходит в продукт типа **79**. Соединение типа **80** получается в результате β -гидридного отщепления из соединения **C** (схема 46).

Схема 46



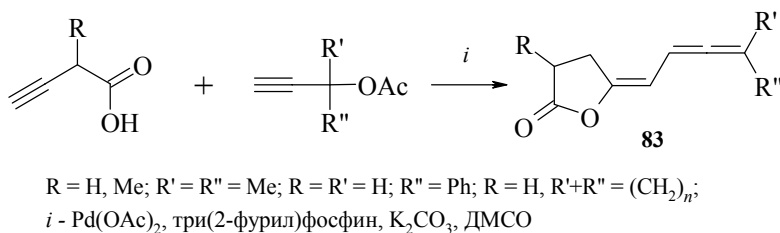
Аннелированные лактоны **82** получены с хорошими выходами катализируемой палладием циклизацией калиевых карбоксилатов 3- или 3,5-замещенных 4-пентиновых кислот [62] (схема 47).

Схема 47



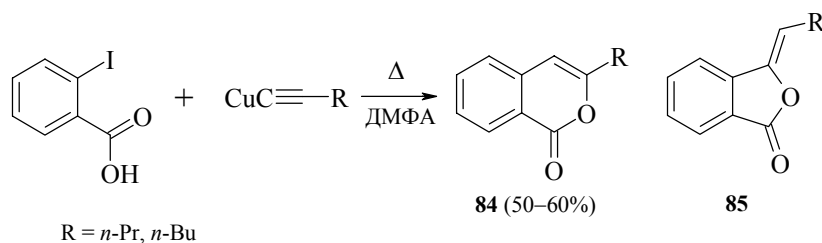
Различные алкенилзамещенные лактоны **83**, являющиеся ингибиторами протеаз, были синтезированы взаимодействием 2-замещенных бутин-3-овых кислот с пропаргиловыми эфирами уксусной кислоты при катализе палладий-фосфиновыми комплексами в присутствии поташа в ДМСО [63] (схема 48).

Схема 48



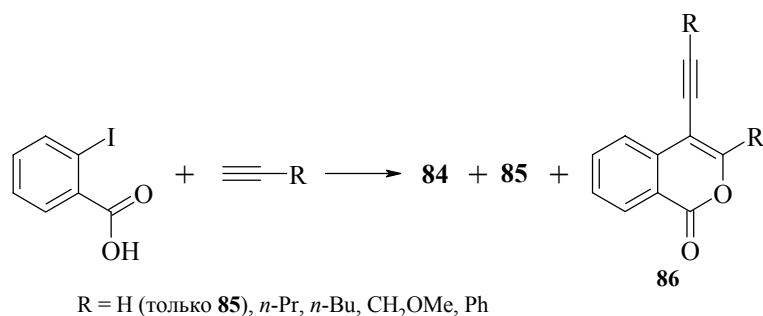
Интерес к синтезу 3-алкилизокумаринов и дигидроизокумаринов определяется тем, что многочисленные представители этих классов выделены из различных растений. При взаимодействии *o*-иодбензойной кислоты с алкилацетиленидами меди в кипящем ДМФА получены только соответствующие 3-алкилизокумарины **84** [64] (схема 49), а образование 3-алкилиденфталидов **85**, описанное для сходной реакции, но при кипячении в пиридине [42], в данном случае не наблюдалось.

Схема 49



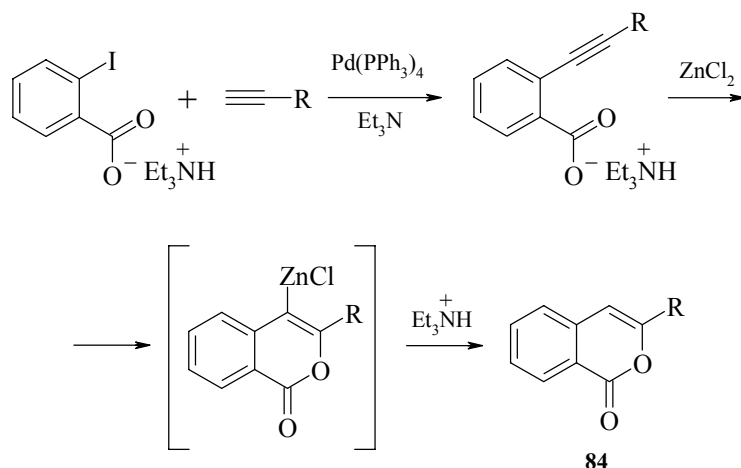
Поднять выход 3-R-изокумаринов **84** ($R = n\text{-Pr}, n\text{-Bu}, \text{CH}_2\text{OCH}_3, \text{CMe}_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{OH}, \text{Ph}, p\text{-MeC}_6\text{H}_4$) до 96% удастся при взаимодействии *o*-иодбензойной кислоты с различными терминальными алкинами в присутствии $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, Et_3N и ZnCl_2 в ДМФА [65]. В некоторых из этих реакций с незначительными выходами образуются алкинилзамещенные изокумарины **86** и алкилиденфталиды **85** (схема 50).

Схема 50



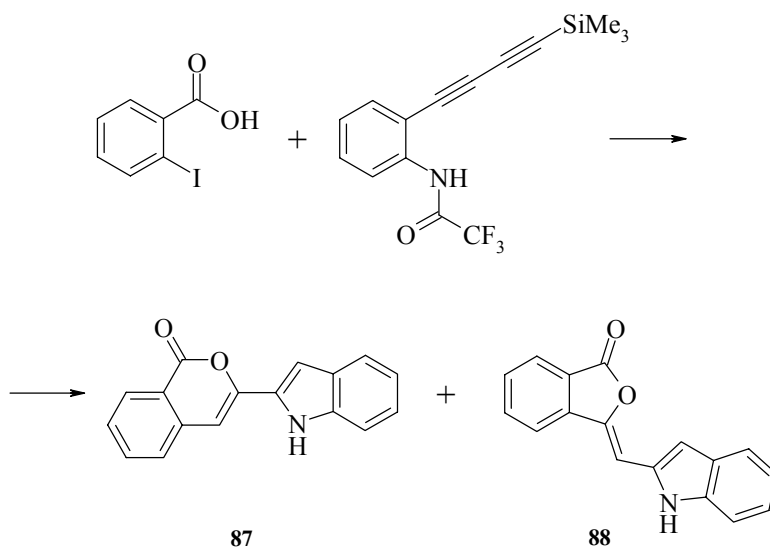
Взаимодействие *o*-(1-пентинил)бензойной кислоты с ZnCl_2 и Et_3N дает только 3-*n*-пропилизокумарин **84**. Это показывает, что именно ZnCl_2 способствует образованию изокумаринового цикла. На этом основании авторами предложен механизм, включающий участие палладиевых комплексов в алкинировании *o*-иодбензойной кислоты, а хлористого цинка – в гетероциклизации промежуточного *o*-(1-алкинил)бензоата (схема 51).

Схема 51



Результаты реакции *o*-иодбензойной кислоты с *o*-(триметилсилилбутадиинил)-трифторацетанилидом являются еще одним примером возможностей рассматриваемой каталитической системы. При 100°C в ДМФА образуются два продукта: 3-(2-индолил)изокумарин **87** и индолилфталид **88** в соотношении 95 : 5 (схема 52).

Схема 52



В условиях реакции происходит десилилирование диина, продукт которого реагирует с *o*-иодбензойной кислотой, после чего происходит двойная внутримолекулярная гетероциклизация, причем преимущественно образуется шестичленный изокумарин **87**.

В противоположность каталитической системе $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-ZnCl}_2\text{-Et}_3\text{N}$ система $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2\text{-CuI-Et}_3\text{N}$ в реакции терминальных ацетиленов с *o*-иодбензойной кислотой дает 3-алкилиденфталиды в качестве основных продуктов и соответствующие изокумарины в качестве минорных продуктов [66].

Литература

1. Фукс Р., Вийе Г.Г., *Химия ацетиленовых соединений*, М.: Химия, 1973, с. 326.
2. Вояковская Е.Е., Шильникова Л.Н., Кошмина Н.В., Первеев Ф.Я., *Реакционная способность и механизмы реакций органических соединений*, под ред. Фаворской Т.А., Темниковой Т.И., Изд-во Ленингр. ун-та, 1971, с. 97.
3. Viola A., Collins J.J., Filipp N., *Tetrahedron* **1981** 37 (22) 3765.
4. Patterson J.M., *Synthesis* **1976** (5) 281.

5. Караев С.Ф., Гараева Ш.В., Мамедов Ф.В., *Химия гетероатомных пропаргильных соединений*, М.: Химия, 1993.
6. Темкин О.Н., Шестаков Т.К., Трегер Ю.А., *Ацетилен. Химия. Механизмы реакций. Технология*, М.: Химия, 1991, с. 224.
7. Gilmour D.W., Roberts J.S., UK Patent 1 468 046.
8. Chiusoli G.P., *J. Org. Chem.* **1986** 300 (1–2) 57.
9. Chiusoli G.P., *Transition Met. Chem.* **1983** 8 (3) 189.
10. Burns B., Grigg R., Sridharan V., *Tetrahedron Lett.* **1988** 29 (34) 4325.
11. Grigg R., Dorrity M.J., Malone J.F., *Tetrahedron Lett.* **1990** 31 (9) 1343.
12. Lu X., Xie X., Jiang H., *Abstr. pre-OMCOS Symposium "Organometallic and Catalysis"*, University of Rennes, Rennes (France), 1999, p. 2.
13. Piquet M., Bruneau C., Dixneuf P.H., *Chem. Commun.* **1998** (20) 2249.
14. Semeril D., Piquet M., Bruneau C., Dixneuf P.H., *Abstr. pre-OMCOS Symposium "Organometallic and Catalysis"*, Rennes (France), 1999, p. 68.
15. Barrett A.G.M., Baugh S.P.D., Braddock D.C., *et al.*, *Chem. Commun.* **1997** 1375.
16. Trost B.M., Krisch M.J., *Synlett* **1988** 1.
17. Utimoto K., *Pure & Appl. Chem.* **1983** 55 (11) 1845.
18. Saito T., Morimoto M., Akiyama C., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1995** 117 (43) 10757.
19. Riediker M., Schwartz J., *J. Am. Chem. Soc.* **1982** 104 (21) 5842.
20. Luo F.T., Wang R.T., Schreuder I., *Youji Huaxue* **1993** 13 (3) 297.
21. Wolf L.B., Tijen K.C.M.F., Rutjes F.P.J.T., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1998** 39 5081.
22. Arcadi A., *Synlett* **1997** 941.
23. Bouyssi D., Cavicchioli M., Balme G., *Synlett* **1997** 944.
24. Luo F.T., Wang R.T., *Tetrahedron Lett.* **1992** 33 (45) 6835.
25. Fukuda Y., Utimoto K., Nozaki M., *Heterocycles* **1987** 25 297.
26. Utimoto K., Miwa H., Nozaki M., *Tetrahedron Lett.* **1981** 22 (43) 4277.
27. Визер С.А., в сб. *Химия природных и синтетических биологически активных соедин.: труды Ин-та хим. наук им. А.Б. Бектурова*, Алматы, 2001, т. 76, с. 101.
28. Визер С.А., Ержанов К.Б., Дедешко Е.Х., Еспенбетов А.А., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 65.
29. Arcadi A., Cacchi S., Larock R.C., Marinelli F., *Tetrahedron Lett.* **1993** 34 (17) 2813.
30. Iritani K., Yanagihara N., Utimoto K., *J. Org. Chem.* **1986** 51 (26) 5499.
31. Yamamoto M., Tanaba S., Naruchi K., Yamada K., *Synthesis* **1982** (10) 850.
32. Fujiwara J., Fukutani Y., Sano H., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1983** 105 (24) 7177.
33. Taylor E.G., Katz A.H., Salgado-Zamora H., Mc Killop A., *Tetrahedron Lett.* **1985** 26 (48) 5963.
34. Iritani K., Matsubara S., Utimoto K., *Tetrahedron Lett.* **1988** 29 (15) 1799.
35. Rudisill D.E., Stille J.K., *J. Org. Chem.* **1989** 54 5856.
36. Arcadi A., Cacchi S., Marinelli F., *Tetrahedron Lett.* **1989** 30 (19) 2581.
37. Cacchi S., Carnicelli V., Marinelli F., *J. Org. Chem.* **1994** 475 (1–2) 289.
38. Saulnier M.G., Frennesson D.B., Deshpande M.S., Vyas D.M., *Tetrahedron Lett.* **1995** 36 (43) 7841.
39. Mizutani M., Sanemitsu Y., Tamaru Y., Yoshida Z.-I., *Tetrahedron Lett.* **1985** 26 (9) 1237.
40. Mizutani M., Sanemitsu Y., Tamaru Y., Yoshida Z.-I., *Tetrahedron* **1986** 42 (1) 305.

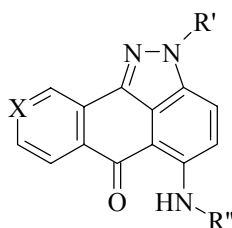
41. Wu M.-J., Wei L.-M., Lin C.-F., *Abstr. pre-OMCOS Symposium "Organometallic and Catalysis"*, University of Rennes, Rennes (France), 1999, p. 76.
42. Castro C.E., Gaughan E.J., Owsley D.C., *J. Org. Chem.* **1966** 31 4071.
43. Haglund O., Nillson M., *Synlett* **1981** (10) 671.
44. Sakamoto T., Kondo Y., Iwashita S., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1988** 36 (4) 1305.
45. Larock R.C., Yum E.K., *J. Am. Chem. Soc.* **1991** 113 (17) 6689.
46. Wensbo D., Eriksson A., Jeschke T., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1993** 34 (17) 2823.
47. Arcadi A., Cacchi S., Marinelli F., *Tetrahedron Lett.* **1992** 33 3815.
48. Heck R.F., *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, London: Academic Press, 1985.
49. Amatore C., Blart E., Genet J.P., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1995** 60 (21) 6829.
50. Genet J.P., Blart E., Savignac M., *Synlett* **1992** 715.
51. Candiani I., De Berandinis S., Carbi W., *et al.*, *Synlett* **1993** (4) 269.
52. Zhang Y., Negishi E.-I., *J. Am. Chem. Soc.* **1989** 111 (9) 3455.
53. Arcadi A., Cacchi S., Del Rosario M., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1996** 61 (26) 9280.
54. Iino Y., Tanaka A., Yamashita K., *Agric. and Biol. Chem. (Jpn.)* **1972** 36 2505.
55. Kupchan S.M., Britto R.W., Ziegler M.F., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1973** 95 1335.
56. Dickens F., Jones H.E.H., *Brit. J. Cancer* **1961** 15 85.
57. Dickens F., Jones H.E.H., Waynforth H.B., *Brit. J. Cancer* **1966** 20 134.
58. Yamamoto M., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978** 15 649.
59. Lambert C., Utimoto K., Nosaki H., *Tetrahedron Lett.* **1984** 25 5323.
60. Yanagihara N., Lambert C., Iritani K., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1986** 108 (10) 2753.
61. Wang Z., Lu X., *J. Org. Chem.* **1996** 61 (7) 2254.
62. Cavicchioli M., Bouyssi D., Gore J., Balme G., *Tetrahedron Lett.* **1996** 37 (9) 1429.
63. Bouyssi D., Gore J., Balme G., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1993** 34 (19) 3129.
64. Batu G., Stevenson R., *J. Org. Chem.* **1980** 45 (8) 1532.
65. Castro C.E., Gaughan E.J., Owsley D.C., *J. Org. Chem.* **1966** 31 4071.
66. Liao H.-Y., Cheng C.-H., *J. Org. Chem.* **1995** 60 3711.

Способы функционализации производных антра- и нафтохинона

Горностаев Л.М., Лаврикова Т.И., Арнольд Е.В., Подвязный О.В.

*Красноярский государственный педагогический университет
660049, Красноярск, ул. Лебедевой, 89*

Известно, что некоторые природные и синтетические антрахиноны и их гетероциклические производные обладают противоопухолевой активностью [1]. Во многих случаях биологическая активность подобных соединений обусловлена наличием не только хиноидного фрагмента, но и остатка "биогенного" амина. Антра[1,9-*cd*]пиразол-6(1*H*)-оны (пиразолантроны) **1** и их азааналоги **2**, содержащие алкиламиногруппы в положениях 2 и 5, также проявляют противоопухолевую активность [2].



1 X = CH;
2 X = N

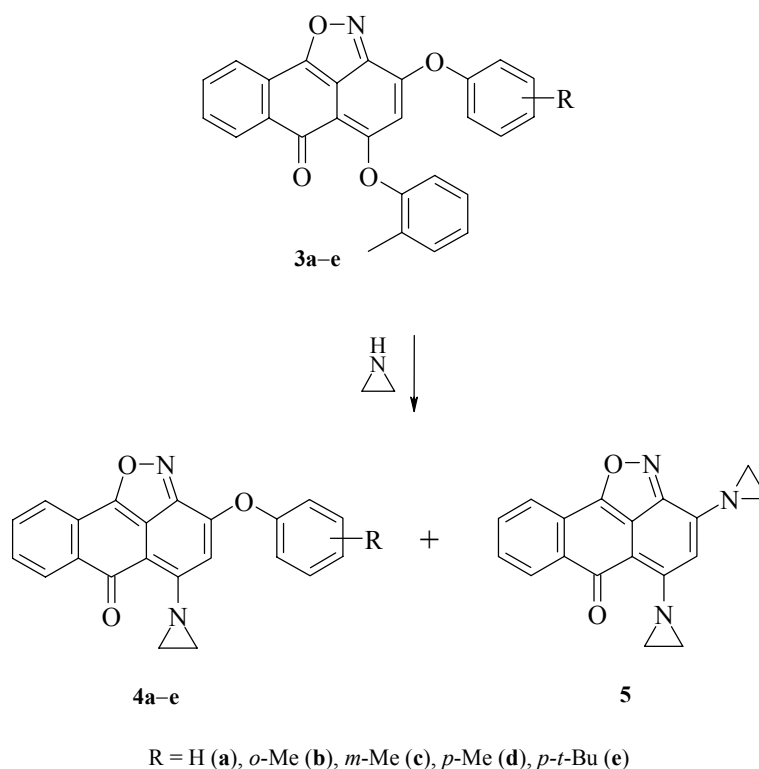
Региоселективный синтез пиразолантронов затруднен тем, что в реакциях соответствующих 1-хлор-9,10-антрахинонов с несимметричными гидразинами первичная нуклеофильная атака хлорантрахинона может осуществляться как первичной, так и вторичной аминогруппой гидразина, что далее приводит к изомерным пиразолантронам.

Таким образом, введение остатков биогенных аминов, гидразинов сопряжено с различными синтетическими трудностями, обусловленными, например, наличием нескольких реакционных центров в молекуле модифицируемого хинона, структурными особенностями аминирующего агента, образованием побочных трудноотделяемых продуктов и т.д. Для преодоления этих и подобных трудностей используются различные приемы. Например, в качестве модифицируемого хиноидного субстрата применяют производные 1-фтор-9,10-антрахинона [3], вводят в реакции с антрахинонами готовые блоки, содержащие фрагмент биогенного амина [3], предварительно защищают одну из аминогрупп в несимметричном гидразине [4]. Такой подход позволяет проводить реакции региоселективно, но в целом осложняет путь к функционализированным хинонам.

В настоящем обзоре рассматриваются разработанные нами пути функционализации некоторых азотсодержащих производных антра- и нафтохинонов.

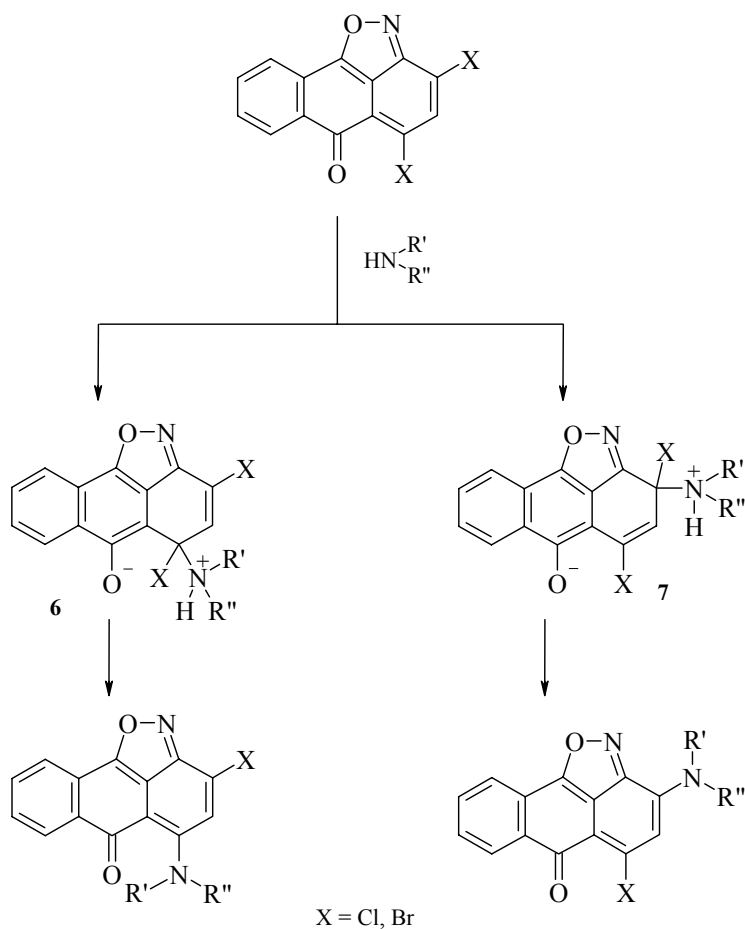
1. Реакции 3,5-диарилокси-6*H*-6-оксоантра[1,9-*cd*]изоксазолов с азиридином

Нами установлено [5], что аминирование 3,5-диарилокси-6*H*-6-оксоантра[1,9-*cd*]-изоксазолов **3** азиридином в толуоле при 10–20°C приводит к смеси 5-азиридино-3-арилокси-6(6*H*)-оксоантра[1,9-*cd*]изоксазола **4** и 3,5-диазиридино-6(6*H*)-оксоантра[1,9-*cd*]изоксазола **5**.

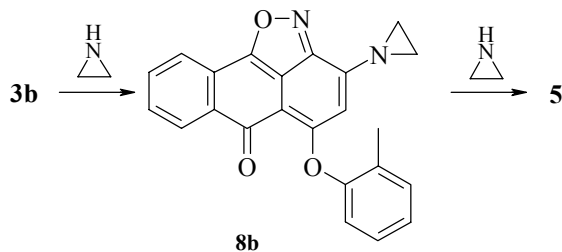


Например, 6-оксо-3,5-ди(*o*-толилокси)-6*H*-антра[1,9-*cd*]изоксазол **3b** в условиях реакции дает смесь продуктов **4b** и **5**, причем использование большего избытка азиридина или повышение температуры до 40–50°C при проведении реакции в толуоле не изменяет соотношения продуктов **4b** и **5**. В то же время проведение аминирования в диметилформамиде приводит к преимущественному при 5–15°C и исключительному при 40–50°C образованию вещества **5**.

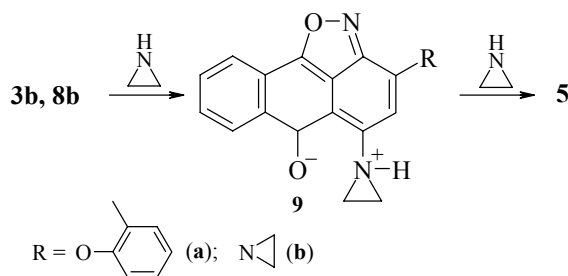
Высокая активность положений 5 и 3 в соединениях типа **3b** ранее объяснялась [6] ароматизацией центрального антронового ядра σ -комплексов **6–7** и дополнительной стабилизацией комплекса **6** из-за образования внутримолекулярной водородной связи.



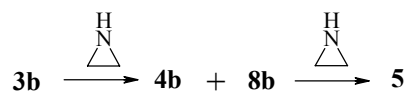
Квантово-химические расчеты, проведенные для 6-оксоантраизоксазолов [7], свидетельствовали о сопоставимой электрофильности положений 5 и 3. Учитывая изложенное, можно предполагать, что при аминировании изоксазола **3b** в толуоле нуклеофильной атаке подвергается преимущественно положение 5 и образующийся при этом продукт **4b** далее не аминируется. Образование же диазиридинопроизводного **5** в толуоле, по-видимому, происходит по следующей схеме.



Очевидно, неполярный растворитель (толуол) способствует в данном случае повышению активности положения 5 как в исходном веществе **3b**, так и в промежуточном соединении **8b** благодаря дополнительной стабилизации σ -комплекса **9a–b** за счет внутримолекулярной водородной связи.

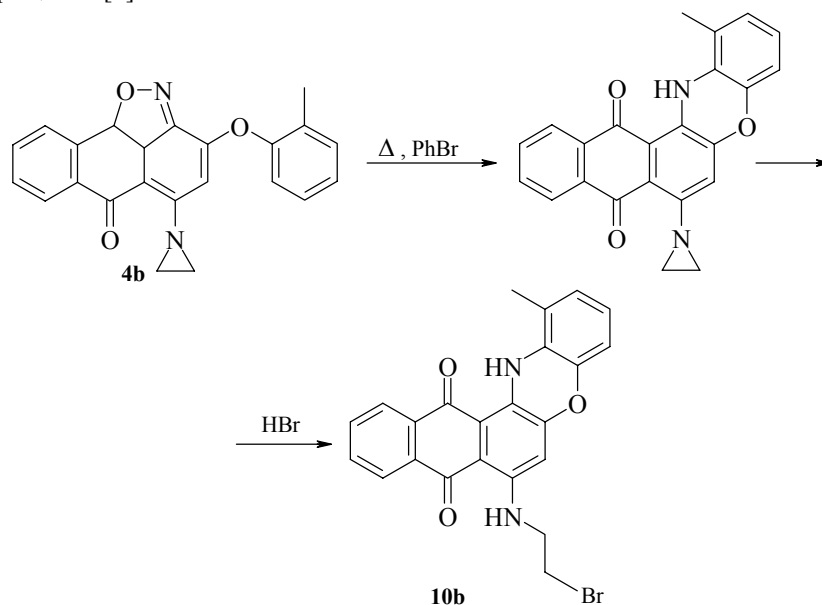


В ДМФА вклад этой составляющей уменьшается, и продукт **5**, очевидно, образуется по следующим маршрутам.

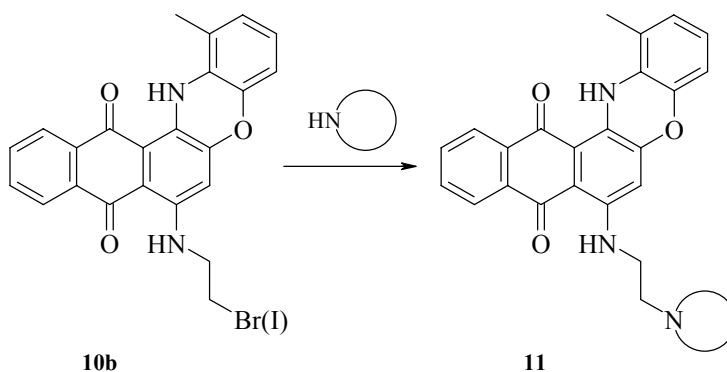


Путем дробной кристаллизации после проведения азиридинования субстрата **3b** в толуоле продукты **3b–5** разделяются, а аминирование в ДМФА приводит почти количественно к диазиридинопроизводному **5**.

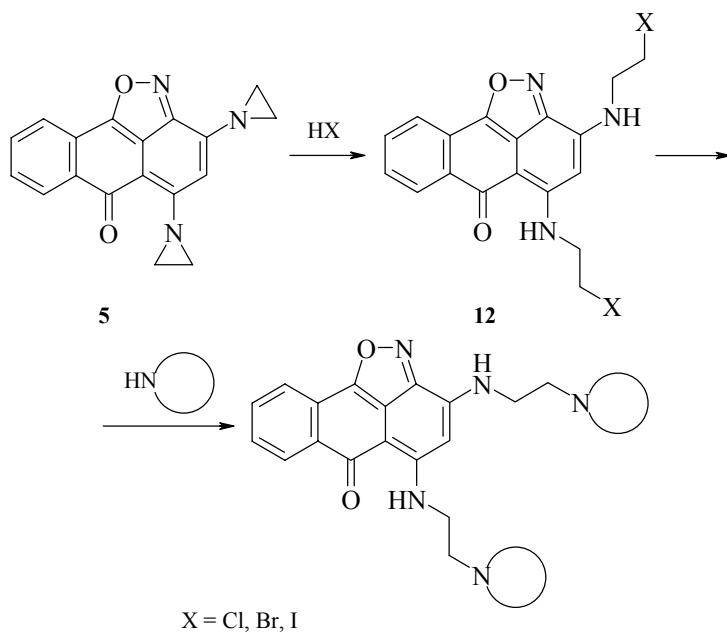
Полученные азиридинопроизводные **4b** и **5** были использованы для дальнейших модификаций. Изоксазол **4b** был переведен в продукт **10b** путем следующих превращений [5].



Феноксазины **10b** достаточно легко реагируют с различными "биогенными" аминами, что позволяет синтезировать обширную группу веществ **11**.



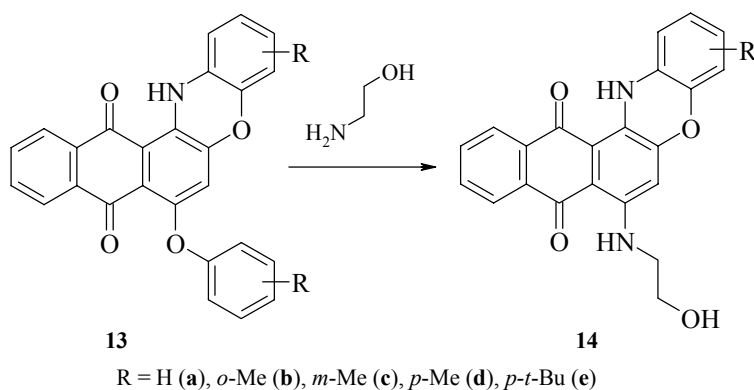
3,5-Диазиридино-6-оксо-6*H*-антра[1,9-*cd*]изоксазол **5** легко раскрывает азиридиновые циклы под действием хлороводородной, бромоводородной или йодоводородной кислот. Полученные соединения **12** также могут быть модифицированы аминами [5].



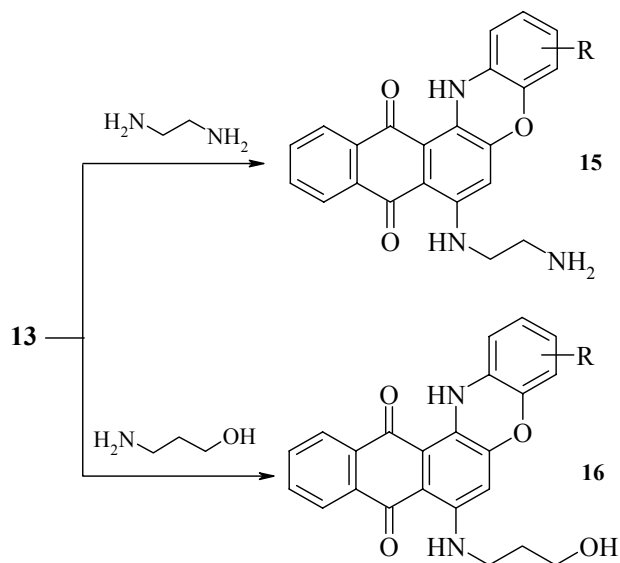
Отметим, что ранее в ядро антрахинонов азиридиновый остаток вводили путем нуклеофильного замещения атома фтора в 1-фтор-9,10-антрахиноне [8], а также при замещении атомов хлора, брома в 5-галоген-6-оксо-6*H*-антра[1,9-*cd*]-изоксазолах [9].

2. Реакции 7-арилоксинафто[2,3-*b*]феноксазин-8,13-дионов с аминами

Нами найдено [5], что 7-арилоксинафто[2,3-*b*]феноксазин-8,13-дионы **13** достаточно избирательно реагируют с различными, в том числе биогенными аминами.



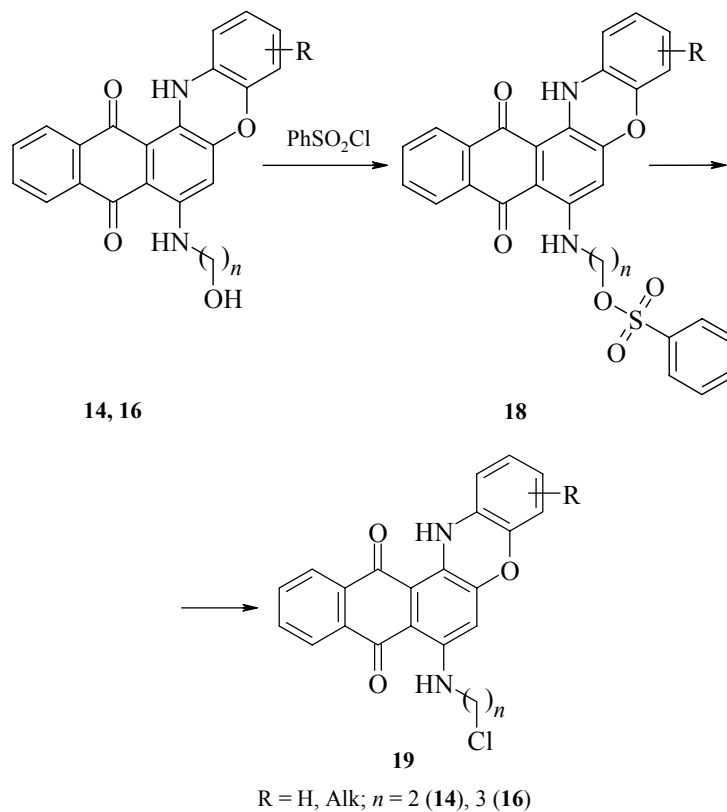
Аналогичным образом субстраты **13** реагировали с этилендиамином, 1-амино-3-пропанолом. Эти реакции протекают при кипячении в диоксане, ДМФА, бромбензоле.



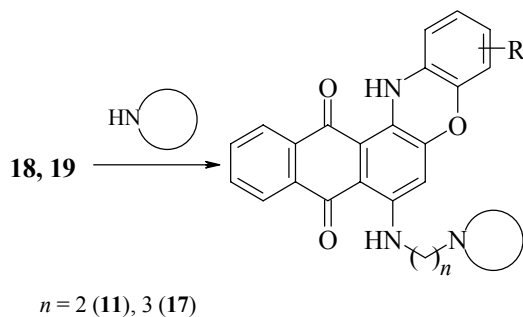
Особый интерес представляют продукты **14**, **16**, поскольку их модификация путем замещения гидроксильной группы биогенным амином может приводить к аналогам известных противоопухолевых препаратов, содержащих фрагмент $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}'\text{R}''$, **11**, **17**. Мы нашли, что эту модификацию можно проводить

путем предварительного замещения гидроксильной группы в феноксазинах **14**, **16** атомом хлора [5].

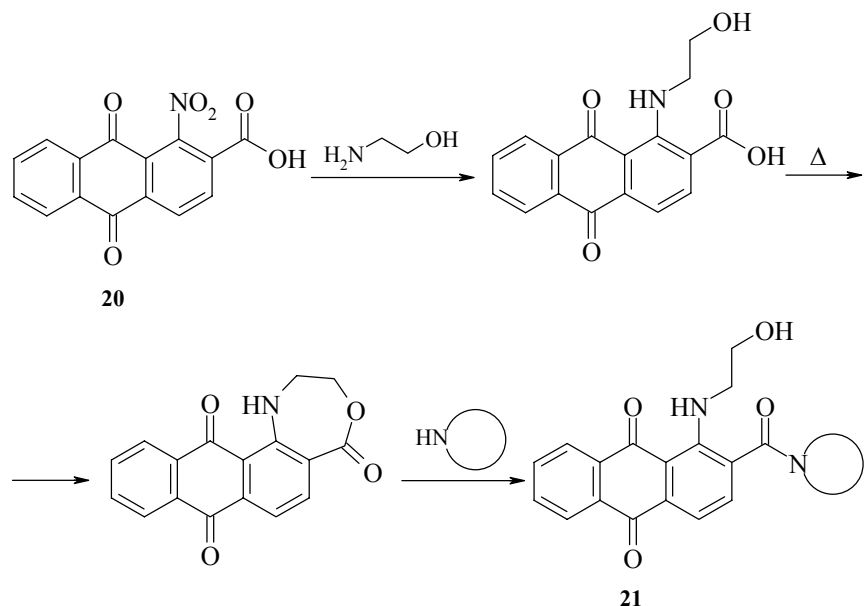
Удобным реагентом для замены гидроксильной группы атомом хлора оказался бензолсульфохлорид. В результате реакций последнего с феноксазинами **14** и **16** в пиридине в некоторых случаях удается выделить эфиры бензолсульфокислоты **18**, которые далее превращаются в хлорэтиламиноантрахины **19**.



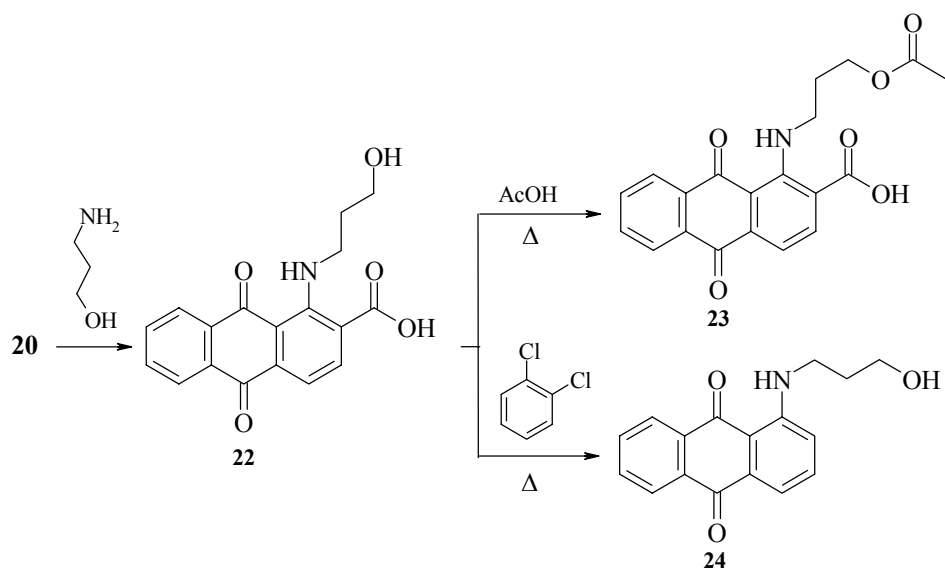
Феноксазины **18**, **19** можно далее модифицировать различными аминами.



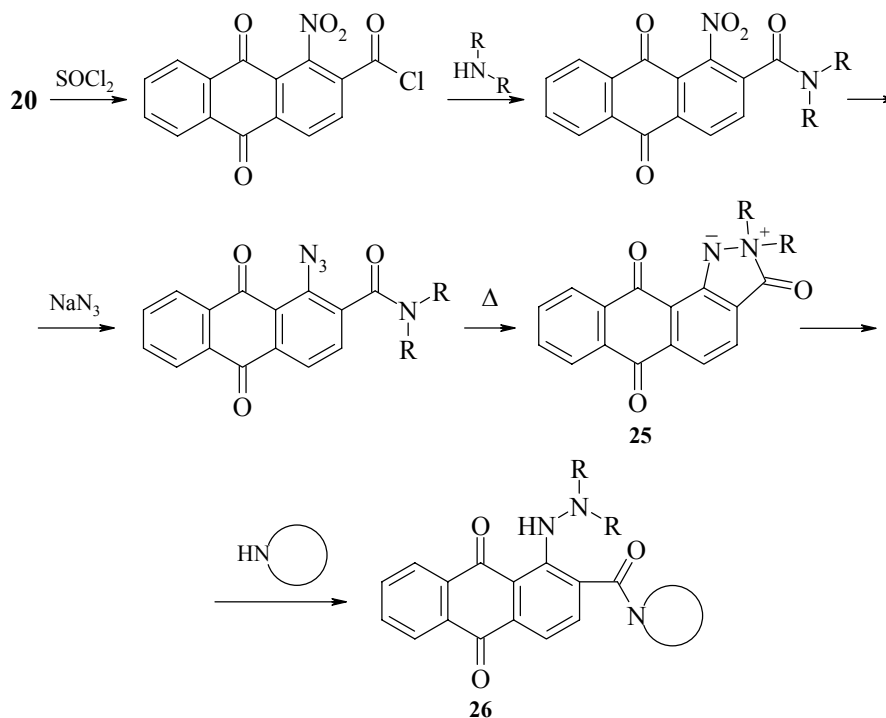
На основе 1-нитро-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты **20** нами разработан также [10] способ получения амидов 1-(2-гидроксиэтил)амино-9,10-антрахинон-2-карбоновой кислоты **21**, включающий следующие превращения.



1-(3-Гидроксипропил)амино-9,10-антрахинон-2-карбоновая кислота **22** ведет себя иначе. При ее кипячении в уксусной кислоте получено ацетоксипроизводное **23**, а в кипящем *o*-дихлорбензоле образуется продукт декарбоксилирования – 1-(3-гидроксипропил)амино-9,10-антрахинон **24**.

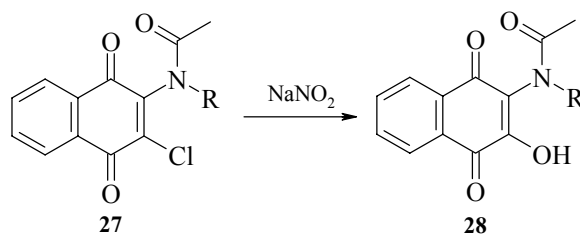


На основе кислоты **20** можно синтезировать, как установлено нами, также некоторые тризамещенные производные гидразина **26**.

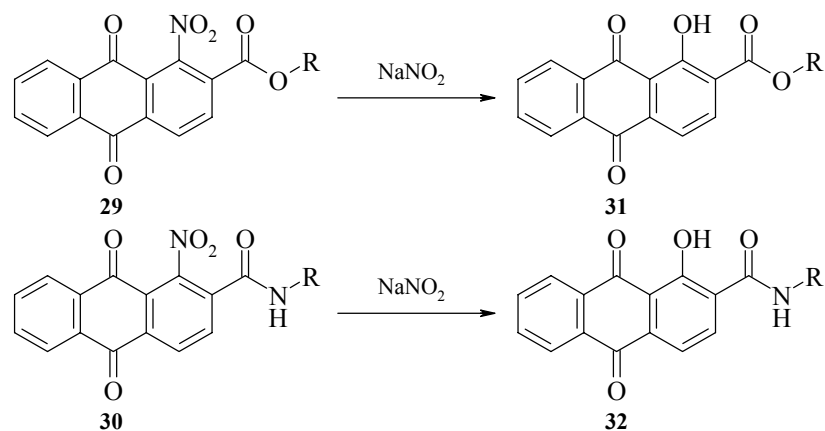


Стадии получения описанных ранее [11] соединений **25** и их аминирования можно проводить в одном реакционном сосуде, что несколько упрощает весь процесс.

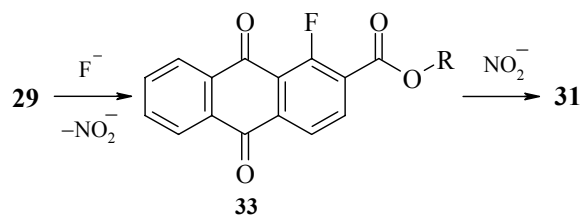
Нами изучена также функционализация некоторых хинонов посредством нитрит-аниона [12]. Найдено, что 2-ацетиламино-3-хлор-1,4-нафтохиноны **27** реагируют с нитрит-анионом с образованием соответствующих 3-гидроксипроизводных **28**.



Подобным образом эфиры **29** и амиды **30** 1-нитроантрахинон-2-карбоновой кислоты при взаимодействии с NaNO_2 в ДМСО превращаются в соответствующие 1-гидроксипроизводные **31**, **32**.



Отметим, что превращение **29** → **31** можно проводить и иначе, нагреванием эфиров **29** с KF в ДМСО. По-видимому, в таком случае вначале происходит замещение нитрит-иона фторид-ионом, и затем фторпроизводное **33** превращается в конечные продукты **31**.



Литература

1. Krapcho A.P., Maresch M.J., Hacker M.P., *et al.*, *Curr. Med. Chem.* **1995** 2 803.
2. Krapcho A.P., Menta E., Oliva A., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1998** 41 5429.
3. Krapcho A.P., Petry M.E., Landi J.J., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1993** 30 1565.
4. Oliva A., Ellis M., Flocchi L., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **2000** 37 47.
5. Горностаев Л.М., Подвязный О.В., *Изв. вузов: Химия и хим. технол.* **2002** 45 (6) 152.
6. Кузнецов И.А., Зейберт Г.Ф., Горностаев Л.М., *ЖОрХ* **1992** 28 (4) 842.
7. Еськин А.П., Горностаев Л.М., Зейберт Г.Ф. и др., *ЖОрХ* **1990** 26 (1) 188.
8. Фокин Е.П., Русских С.А., Русских В.В., *Изв. СО АН СССР, Сер. хим.* **1965** (11) 121.
9. Горностаев Л.М., Золотарева Г.И., Верховодова Д.Ш., *ХГС* **1984** (7) 885.
10. Лаврикова Т.И., Подвязный О.В., Горностаев Л.М., *ЖОрХ* **2001** 37 (9) 1321.
11. Горностаев Л.М., Дмитриев Ф.М., Арнольд Е.В., Ельцов А.В., *ЖОрХ* **1986** 22 (11) 2357.
12. Подвязный О.В., Горностаев Л.М., Лаврикова Т.И., *Тез. докл. междунар. науч. конф. "Органический синтез и комбинаторная химия"*, М.: Звенигород, 1999, с. П-134.

Конденсированные системы на основе аминок- и оксипиразолов

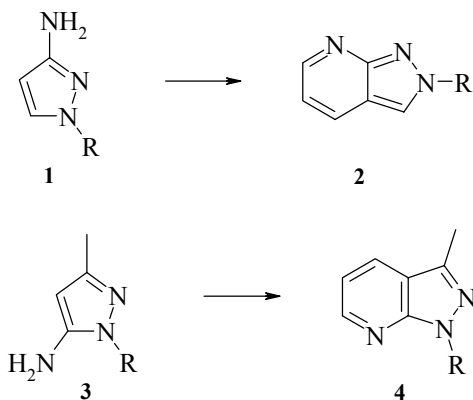
Грандберг И.И., Нам Н.Л.

Московская сельскохозяйственная академия им. К.А. Тимирязева

Аминопиразолы, особенно замещенные в положении 1, схожи по свойствам с ароматическими аминами [1, 2]. Таутомерия и строение аминопроизводных пиразола детально рассмотрены в работах [3–5].

В 1958 г. Финер показал, что 4-амино-3-метил-1-фенил- и 4-амино-5-метил-1-фенилпиразолы вступают в реакцию Скраупа, превращаясь в соответствующие пиразолопиридины; однако выходы во всех случаях были невелики [6]. При наличии аминогруппы в положении 4 ядра пиразола конденсация должна проходить за счет малоактивных атомов водорода ядра пиразола в положениях 3 или 5. В то же время, если аминогруппа находится в положениях 3 или 5, то в конденсациях должен принимать участие атом водорода в положении 4, чрезвычайно активный в целом ряде реакций (схема 1). Замещенные по атому азота ядра 5- или 3-аминопиразолы **1** и **3** вступали в реакцию Скраупа, давая соответствующие пиразолопиридины **2** и **4** с высокими выходами [7].

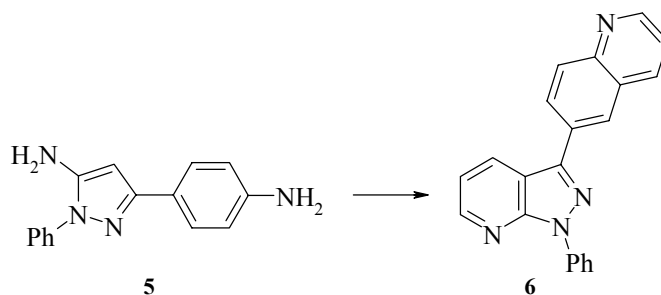
Схема 1



Все аминопиразолы вводили в реакцию в стандартных условиях. При этом 3-амино-1-фенилпиразол давал пиразолопиридин почти без примеси исходного амина; однако 5-аминопиразолы образовывали пиразолопиридины, сильно загрязненные исходным амином. Особый интерес представляло поведение в реакции Скраупа 5-амино-3-фенилпиразола, 5-амино-3-(*n*-аминофенил)- и 5-амино-3-(*n*-аминофенил)-1-фенилпиразола. В случае *N*-незамещенных пиразолов выходы оказались значительно ниже (~15%). В случае же 5-амино-3-(*n*-аминофенил)пиразола вообще не удалось выделить индивидуальных соединений.

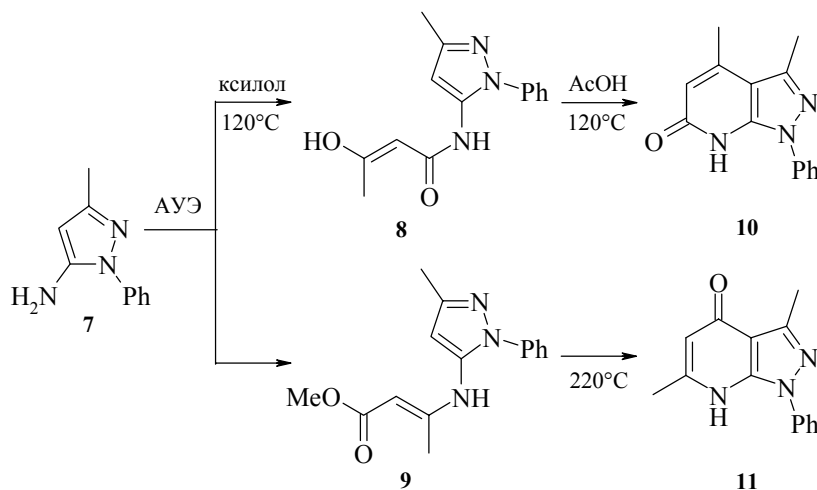
Однако, для 1-замещенных аминопиразолов, например, для 5-амино-3-(*n*-аминофенил)-1-фенилпиразола **5** выход пиразолопиридина повышается до 60%, причем реакция Скраупа проходит по обеим аминогруппам с образованием продукта **6** (схема 2).

Схема 2



Была исследована также конденсация ацетоуксусного эфира с 5-амино-3-метил-1-фенилпиразолом **7**, приводящая на первой стадии в случае ацетоуксусного эфира и 5-амино-3-метил-1-фенилпиразола к амидам **8** или кротоанатам **9**, а затем при термической конденсации или под действием кислот – к пиразолопиридонам **10** и **11** соответственно [8, 9] (схема 3).

Схема 3

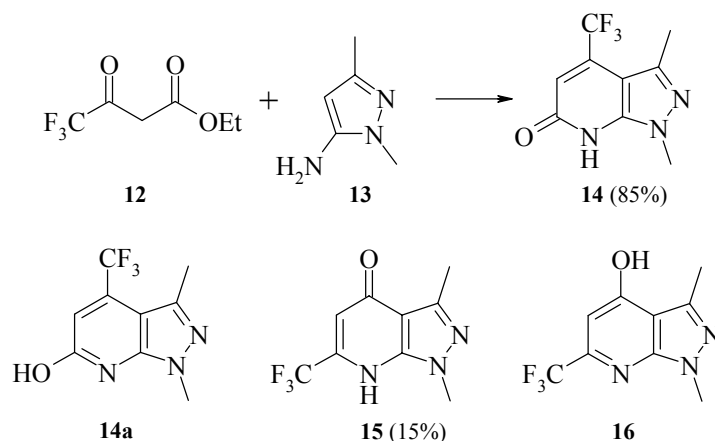


Косвенным доказательством положения кетогруппы в ядре пиридина, помимо строения продукта конденсации (амид или кротоанат, см. схему 3), было наблюдение [8], что только один из пиразолопиридонов образует пикрат. Так как наиболее основным в структуре пиразолопиридина является атом азота пиридинового ядра, то было естественным предположить, что соединение **10** обладает более слабыми

основными свойствами, чем соединение **11** (2-гидроксипиридин в 1500 раз более слабое основание, чем 4-гидроксипиридин [10]). Ранее было показано [2, 3], что 7-оксопиразоло[3,4-*b*]пиридин **11**, образующий пикрат, получался исключительно из кротоната **9** при медленном внесении его в кипящий даутерм, а при всех остальных вариантах циклизации реакция шла с образованием 5-оксопиразоло[3,4-*b*]пиридина **10**. Таким образом, использованные условия циклизации (нагревание до 150°C без растворителя) должны были приводить к 5-оксопиразоло[3,4-*b*]пиридинам. Во всех случаях, кроме одного (см. ниже), были выделены индивидуальные соединения без примеси изомеров и с высокими выходами. Следует, впрочем, заметить, что в работах Кекки с сотрудниками, посвященных конденсации аминопиразолов, которые были опубликованы в 60-х гг. [10–16], отсутствовали серьезные доказательства строения полученных соединений. Последние были охарактеризованы лишь температурами плавления и данными элементного анализа, причем не были указаны даже выходы.

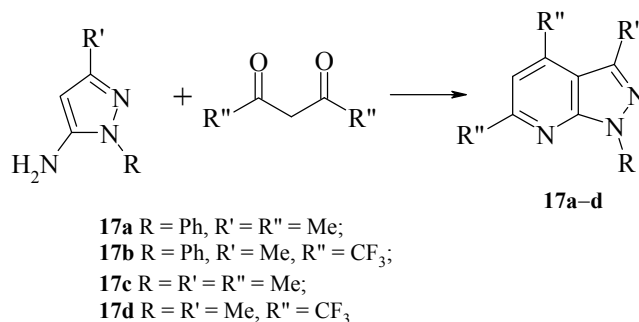
При конденсации трифторацетоуксусного эфира **12** с 5-амино-1,3-диметилпиразолом **13** был получен пиразолопиридинон **14** (схема 4). В спектре ЯМР ^1H присутствовали также сигналы примеси (15%), которая сначала была принята за лактимную форму **14a** [17].

Схема 4



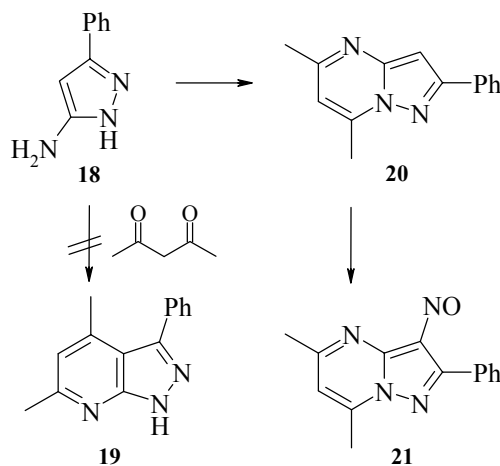
Поскольку, однако, соотношение изомеров (85 : 15) по данным ЯМР ^1H не менялось при изменении растворителя с ДМСО- d_6 на C_6D_6 , очевидно, что упомянутая примесь представляет собой 1,3-диметил-7-оксо-5-(трифторметил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин **15**. На основании сопоставления спектров ЯМР ^1H , снятых в ДМСО- d_6 и в C_6D_6 сделан также вывод о том, что в неполярном растворителе равновесие между гидрокси- и кетоформами **15** и **16** сдвигается в сторону гидроксиформы. Конденсация β -дикетонов (за исключением дибензоилметана) с 1-замещенными 5-аминопиразолами протекала без всяких осложнений при нагревании эквимольных количеств обеих компонент до 150–160°C с отгонкой воды. Пиразоло[3,4-*b*]пиридины **17**, **18** выделены с выходами 60–95% [18] (схема 5).

Схема 5

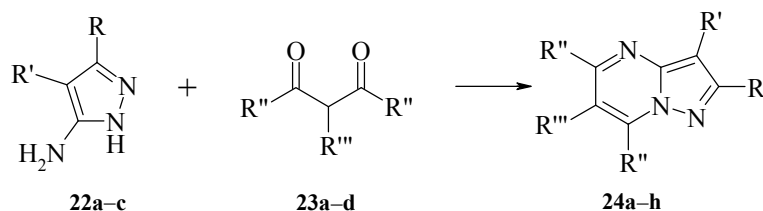


Иначе ведут себя с β -дикетонами 1-незамещенные 5-аминопиразолы. Еще Кекки было обнаружено [11], что 5-амино-3-фенилпиразол **18** при нагревании с ацетилацетоном до 140°C образует не пиразолопиридин **19**, а 5,7-диметил-2-фенилпиразоло[2,3-*a*]пиримидин **20** (схема 6). Доказательством того, что конденсация шла по положению 1 ядра пиразола являлось легкое нитрозирование соединения **20** с образованием нитрозопроизводного **21**. В случае образования структуры **19** реакция нитрозирования была бы маловероятна.

Схема 6

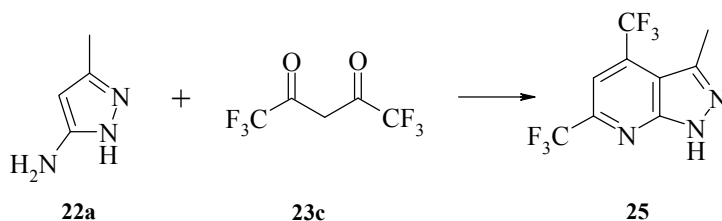


Позднее рамки этой конденсации были расширены [19] (схема 7) с использованием ряда других 5-аминопиразолов **22a–c** и симметричных β -дикетонных **23a–d** (несимметричные давали бы смеси изомеров).



- 22:** R = Me, R' = H (**a**); R = Ph, R' = H (**b**); R = Et, R' = Me (**c**);
23: R'' = Me, R''' = H (**a**); R'' = R''' = Me (**b**); R'' = CF₃, R''' = H (**c**);
R'' = Ph, R''' = H (**d**);
24: R = R'' = Me, R' = R''' = H (**a**); R = Me, R' = R''' = H, R'' = Ph (**b**);
R = Et, R' = R'' = Me, R''' = H (**c**); R = R'' = R''' = Me, R' = H (**d**);
R = Et, R' = R'' = R''' = Me (**e**); R = Ph, R' = R''' = H, R'' = Me (**f**);
R = Ph, R' = H, R'' = R''' = Me (**g**); R = R'' = Ph, R' = R''' = H (**h**)

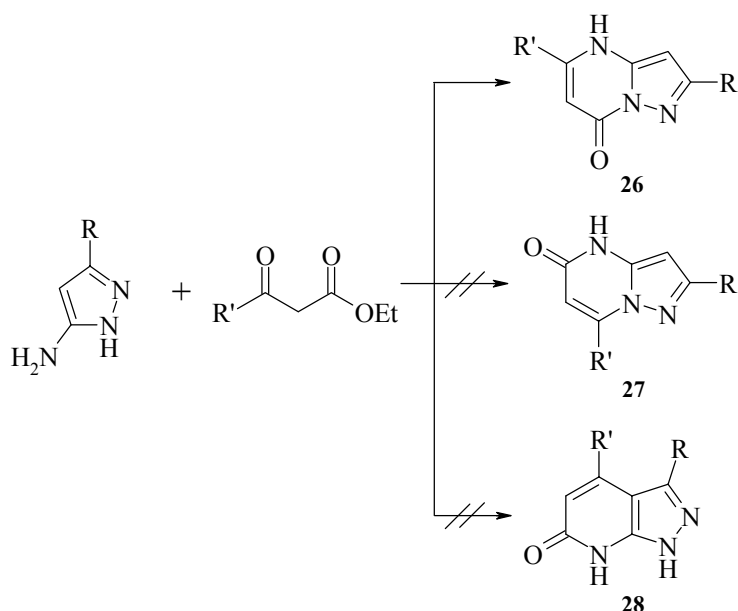
Конденсация с ацетилацетоном **23a**, метилацетилацетоном **23b** и гексафторацетилацетоном **23c** протекает экзотермично, но для получения высокого выхода требуется нагревание (2 ч, 140°C). С дибензоилметаном **23d** реакция идет значительно медленнее и температуру необходимо поддерживать на уровне 160–170°C. Дополнительным, хотя и косвенным подтверждением того, что реакция протекает по положению 1 пиразолов **22**, является легкость образования пиразолопиримидинов **24c** и **24e** из 4-замещенного 5-аминопиразола **22c**. Строение соединений **24** установлено с помощью спектров ЯМР ¹H. Следует отметить при этом, что взаимодействие гексафторацетилацетона и 3-метиламинопиразола **22a** приводит к 3H-1-метил-5,7-ди(трифторметил)пиразоло[3,4-*b*]пиридину **25**, аналогичному упомянутым выше продуктам конденсации с 1-замещенными 5-аминопиразолами (схема 8). Такое изменение направления циклизации может быть обусловлено повышенной электронодефицитностью атома углерода группы C=O в дикетоне **23c**, достаточной для электрофильной атаки в активное положение 4 ядра аминопиразола.



Конденсации тех же аминопиразолов с различными β-кетозфирами при нагревании без растворителя до 150°C могли привести к образованию соединений **26**, **27** или **28**. Структура **28** была легко исключена с помощью спектроскопии ЯМР ¹H.

Однако, определить различие между структурами **26** и **27** с помощью спектров ЯМР ^1H было практически невозможно. Как было показано методом РСА на примере продукта конденсации ацетоуксусного эфира и 5-амино-3-метилпиразола, образуется 2,5-диметилпиразоло[2,3-*a*]пиримидин-7-он **26** без примеси изомера **27** (схема 9). Очевидно, и в других случаях реакция (выходы 65–100%) приводила только к пиразоло[2,3-*a*]пиримидин-7-онам типа **26**, поскольку спектры ЯМР ^1H и данные ТСХ показали отсутствие изомерных продуктов. В конденсации использовались 5-амино-3-метил-, 5-амино-4-метил-3-этил- и 5-амино-3-фенилпиразолы; ацетоуксусный, этилацетоуксусный, ацетоянтарный, трифторацетоуксусный, бензоилуксусный эфиры, а также α -ацетилбутиролактон [20].

Схема 9

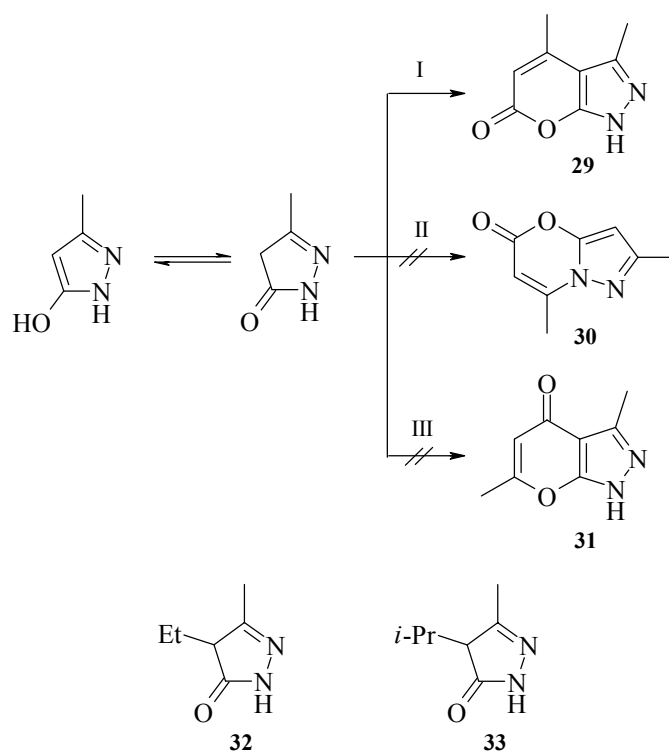


Изучена также способность 5-гидроксипиразолов вступать в подобного рода конденсации. Гидроксипиразолы, таутомерные пиразолонам, в зависимости от растворителя могут существовать в одной из таутомерных форм и реагировать подобно фенолам или β -кетозфирам. Подробно их таутомерные превращения рассмотрены в работах [4, 21–24]. Впервые Вольф [25] при нагревании 3-метилпиразол-5-она с избытком ацетоуксусного эфира получил 1,7-диметилпирано[2,3-*c*]пиразол-5-он **29**.

Позднее была опубликована работа [26] по синтезу и некоторым реакциям (нитрование, хлорирование и бромирование) пирано[2,3-*c*]пиразол-5-онов, где синтез последних также осуществлялся по схеме Вольфа. Авторы использовали в основном разнообразные пиразол-5-оны с заместителями в положении 1, а в качестве β -кетозфигов – только ацето- и бензоилуксусный эфиры. В принципе реакция между ацетоуксусным эфиром и 3-метилпиразолоном (схема 10) могла

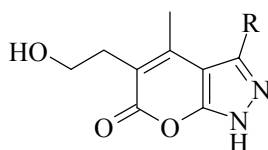
пойти по нескольким путям (I, II или III). Выбор между структурами **29** и **30** был сделан на основе анализа спектров ЯМР ^1H . 1,7-Диметилпирано[2,3-*c*]пиразол-5-он **31** в данных условиях не образовывался. Он был получен по другой схеме, обладал другими характеристиками и его строение было строго доказано [27]. При использовании в этой реакции 3-метил-4-этил- и 4-изопропил-3-метилпиразол-5-онов **32** и **33** конденсации не наблюдалось.

Схема 10



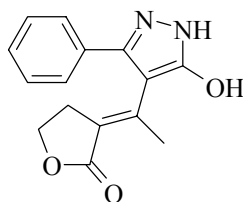
Таким образом, реакция направляется по свободному положению 4 с участием кислородной функции в положении 5, причем группа NH в положении 1 не затрагивается. Компонентами реакции служили 3-метил-, 3-фенил- и 3-(*n*-метоксифенил)пиразол-5-оны, а в качестве β -кетозэфиров – ацетоуксусный, метилацетоуксусный, этилацетоуксусный, пропилацетоуксусный, изопропилацетоуксусный, бензоилуксусный, *n*-метоксibenзоилуксусный, ацетилянтарный эфиры и α -ацетилбутиролактон. Во всех случаях конденсация проводилась однотипно: нагревание при 145–190°C 2–4 ч. Выходы варьировались от 20 до 90%; низкие выходы отмечены для бензоил- и *n*-метоксibenзоилуксусного эфиров. Заместители в ацетоуксусном эфире заметно ухудшали выход: для изопропилацетоуксусного эфира вообще не удалось выделить чистое вещество, хотя по спектру ЯМР ^1H оно присутствовало в смеси [28].

Необычно протекает реакция α -ацетилбутиролактона с 3-фенил- и 3-(*n*-метоксифенил)пиразол-5-онами. Известно [21], что первой стадией этой реакции является конденсация с отщеплением воды и участием CH_2 -группы пиразолона. В дальнейшем отщепляется молекула спирта и образуется пиранопиразол-5-он. В спектрах ЯМР ^1H продуктов конденсации в стандартных условиях (170°C , 3 ч) 3-фенилпиразол-5-она и 3-(*n*-метоксифенил)пиразол-5-она с α -ацетилбутиролактоном наблюдалось аномально высокое значение химического сдвига триплета группы OCH_2 (~ 4.15 м.д.), в то время как в соединениях с ожидаемыми структурами **34** и **35**, а также спирте **36** сигнал протонов группы CH_2O находится в области ~ 3.5 м.д.

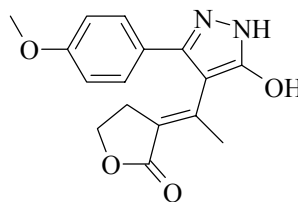


34 R = Ph; **35** R = *p*-MeOC₆H₄; **36** R = Me

При ацилировании же группы OH спиртов этот сигнал сдвигается в слабое поле на ~ 0.5 – 0.8 м.д. Это позволило предположить альтернативные структуры **34a** и **35a**, в пользу которых свидетельствует наличие в спектре ЯМР ^1H слабых сигналов в области 10 и 12 м.д. (протоны NH и фенольной OH-групп) и отсутствие сигнала спиртовой группы OH в области 3–5 м.д. Кроме того, соединения **34a** и **35a** давали положительную реакцию с FeCl_3 .



34a

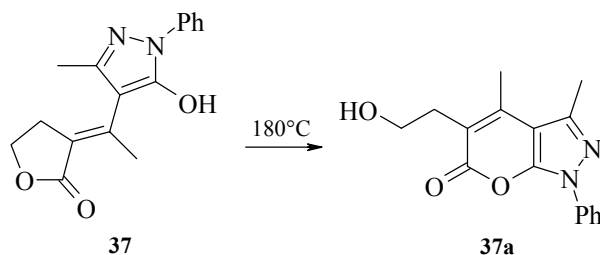


35a

Структуре **34a**, на первый взгляд, противоречит наличие в масс-спектре этого соединения интенсивного пика $m/z = M-31$, соответствующего фрагменту $[\text{M}-\text{CH}_2\text{OH}]^+$, что не характерно для бутиролактонов. Однако в масс-спектре модельного соединения **37** с доказанной структурой также наблюдался интенсивный пик $[\text{M}-31]^+$. Было показано, что при нагревании до 180°C соединение **37** перегруппировывается в **37a**. Эта перегруппировка (схема 11), происходящая в ионизационной камере в условиях прямого ввода при 300°C , и является причиной появления иона $[\text{M}-31]^+$. При выяснении условий возможной перегруппировки пиразололактона **34a** в пиранопиразол **34** было обнаружено, что перегруппировка частично происходит при 280°C , так как в спектре ЯМР ^1H полученного продукта реакции помимо сигналов исходного **34a** появлялись сигналы, отвечающие наличию структуры **34**. Причиной же остановки конденсации на стадии соединений **34a**

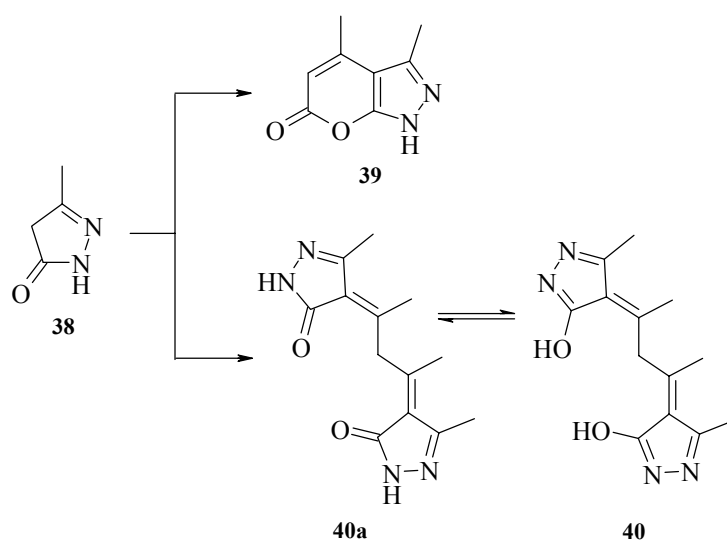
и **35a** являются стерические затруднения из-за наличия объемного заместителя в положении 3 ядра пиразолона, что приводит к повороту вокруг связи C–C, увеличению расстояния между группой OH и фрагментом O–C=O и делает невозможным замыкание пиранового цикла.

Схема 11



Конденсация ацетилацетона с пиразолоном **38** могла привести к пиранопиразолу типа **39**, однако нагревание до кипения пиразолона **38** с избытком ацетилацетона в течение 6 ч привело только к продукту конденсации двух молекул пиразолона с одной молекулой ацетилацетона – соединению **40** (схема 12).

Схема 12

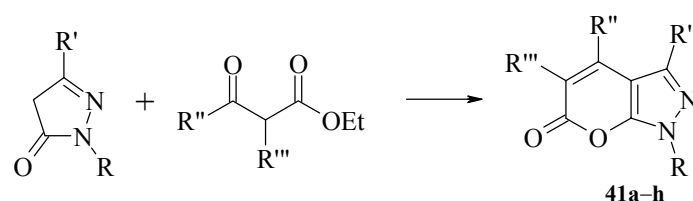


Интересно, что продукт моноконденсации выделен не был, несмотря на избыток ацетилацетона. Полученное же соединение (описано также ранее в работе [13]) не растворялось в щелочи, но и не имело полос поглощения в области 1620–1800 см⁻¹ в ИК спектре и, следовательно, не содержало группы C=O. Это можно объяснить тем, что оно существует в таутомерной форме **40**, которой

хорошо соответствует спектр ЯМР ^1H . Гидроксильные группы в соединении **40**, по-видимому, не обладают достаточной кислотностью, отсюда нерастворимость его в щелочах. Однако, вещество дает положительную реакцию с FeCl_3 . Пиразолон **38** не реагировал с дибензоилметаном (160°C , 3 ч) и был выделен неизменным, что можно объяснить пространственными затруднениями. Для 1-замещенных пиразол-5-онов конденсация с эфирами β -кетокислот протекала аналогично, с образованием N-замещенных пирано[2,3-с]пиразол-5-онов. Исследование соединений этого класса представляло дополнительный практический интерес, так как они проявляют высокую анальгетическую и противовоспалительную активность [29] и влияют на сердечную деятельность [30]. В свое время было показано [31], что по аналогии с работой [25] первая стадия конденсации 3-метил-1-фенилпиразол-5-она с ацетоуксусным эфиром протекает уже при 100°C с отщеплением воды и образованием продукта, который затем при 140°C отщепляет молекулу спирта и образует пирано[2,3-с]пиразол-5-он (см. схему 10). В этой реакции использовались 3-метил-1-фенилпиразол-5-он, 1,3-диметилпиразол-5-он, 3-метил-1-(β -оксиэтил)пиразол-5-он, а в качестве β -кетозэфирной компоненты – ацетоуксусный, этилацетоуксусный, бензоилуксусный, ацетилянтарный эфиры и α -ацетилбутиролактон.

Циклизация осуществлялась однотипно: смесь пиразолона с небольшим избытком ($\sim 10\%$) β -кетозэфира нагревалась при $140\text{--}180^\circ\text{C}$ в течение 2–4 ч с отгонкой спирта и воды [32] (схема 13).

Схема 13



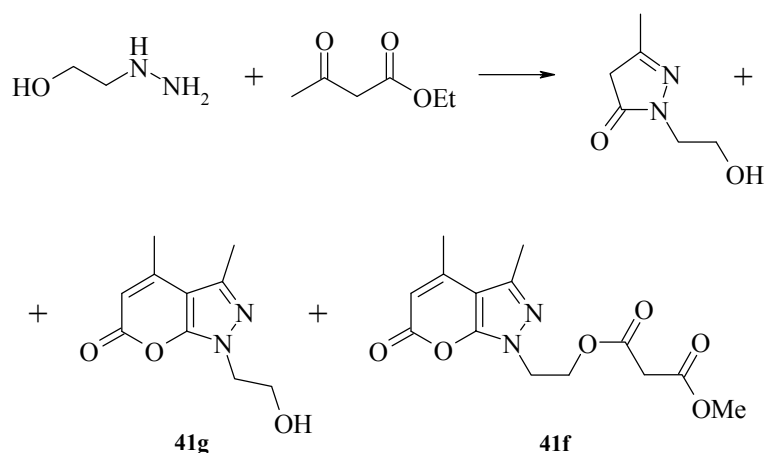
a R = Ph, R' = R'' = Me, R''' = Et; **b** R = R'' = Ph, R' = Me, R''' = H;
c R = Ph, R' = R'' = Me, R''' = $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et}$; **d** R = R' = R'' = Me, R''' = H;
e R = R' = R'' = Me, R''' = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; **f** R = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCOCH}_2\text{COMe}$,
R' = R'' = Me, R''' = H; **g** R = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, R' = R'' = Me, R''' = H;
h R = Ph, R' = R'' = Me, R''' = $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

Необходимо отметить, что 1-алкилпиразол-5-оны вступают в конденсацию даже при $90\text{--}100^\circ\text{C}$. Так, например, пытаясь получить 1,3-диметилпиразол-5-он из метилгидразина и ацетоуксусного эфира при 100°C , Эльгуэро с сотрудниками [33, 34] выделили соединение **41d**, а для получения пиразолона было необходимо снизить температуру до 70°C .

Возможно, низкие выходы 1-алкилпиразол-5-онов при конденсации алкилгидразинов с β -кетозэфирами, приводимые в литературе, связаны с этой побочной конденсацией. Реакцию следует проводить в метаноле и без избытка β -кетозэфира при медленном прибавлении его к кипящему метанольному раствору гидразина. Дополнительные сложности возникали при получении пиранопиразола **41g**. Уже

при синтезе 3-метил-1-(β-оксиэтил)пиразол-5-она помимо побочной конденсации с образованием пиранового ядра, шло переацилирование ацетоуксусного эфира, имеющегося в избытке, и образовывалась смесь продуктов (см. схему 14). Чтобы избежать этого, была проведена реакция гидразина с 3 молями ацетоуксусного эфира и получен с удовлетворительным выходом только продукт **41f**, который в результате кислотного гидролиза был превращен в чистый продукт **41g** (см. также [29]).

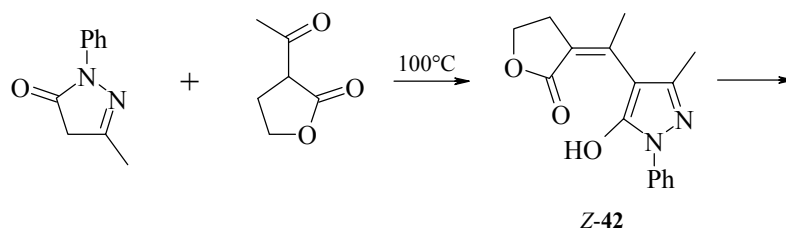
Схема 14

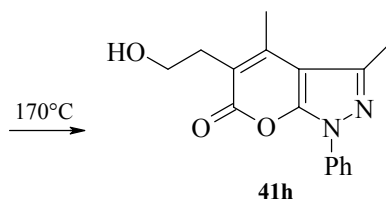


Все пиранопиразол-5-оны не давали положительной реакции с FeCl₃, в то время как 5-гидроксипиразолы, таутомерные пиразол-5-онам, окрашивались в темно-коричневый цвет. Являясь гетероаналогами кумаринов, пиранопиразолы раскрывают пирановый цикл под действием щелочей, образуя соли непредельных кислот, которые при подкислении частично снова циклизируются, но для полной циклизации необходимо нагревание до 160–180°C.

При проведении реакции 3-метил-1-фенилпиразол-5-она с α-ацетилбутиро-лактоном в полученном пиранопиразоле **41h** присутствовала трудно отделимая примесь (~15%), которая по спектру ЯМР ¹H соответствовала промежуточному продукту конденсации – непредельному лактону **Z-42** (схема 15).

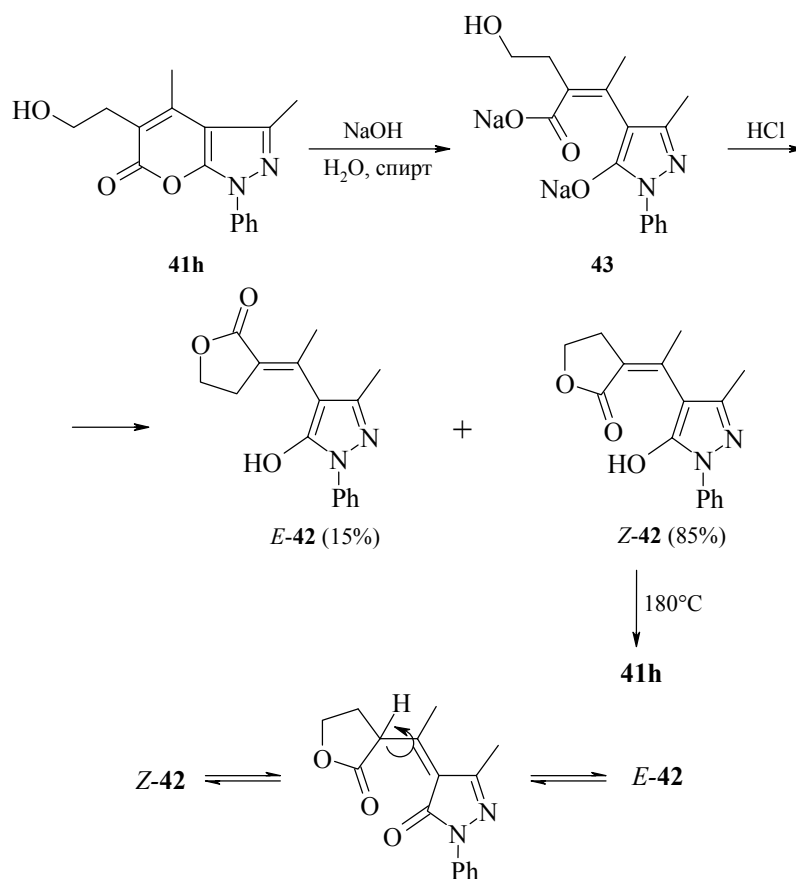
Схема 15





Получить чистый пиранопиразолон **41h**, структура которого была установлена с помощью спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , удалось только после трех повторных кристаллизаций из разных растворителей (см. также [30]). При обработке соединения **41h** водно-спиртовой щелочью на холоду пирановый цикл размыкался и образовывалась соль неопределенной кислоты **43**. Однако при подкислении щелочного раствора пирановый цикл снова не замыкался, а получалась смесь содержащих бутиролактонный цикл изомеров *Z*- и *E*-**42** в соотношении 85 : 15 (см. схему 16).

Схема 16



Отнесение *Z*- и *E*-изомеров сделано на основании того, что основной изомер, выделенный с помощью перекристаллизации, при нагревании до 180°C гладко замыкался в исходный пиранопиразол **41h**, что гораздо более вероятно для *Z*-изомера. Впрочем, переход *Z*-изомера в *E*-изомер и обратно может происходить при таутомерных превращениях, изображенных на схеме 16, за счет поворота по связи C–C. Интересно, что в масс-спектре соединения *Z*-**42** присутствовал интенсивный ион $[M-CH_2OH]^+$, не характерный для лактонов. Это объясняется тем, что при высокой температуре ионизационной камеры (до 300°C) в условиях прямого ввода происходит перегруппировка *Z*-**42** в **41h**, который и обуславливает характерный для спиртов типа $ArCH_2CH_2OH$ ион $[M-CH_2OH]^+$.

Литература

1. Гетероциклические соединения, под ред. Эльдерфилда, М: Изд-во иностранной литературы, 1961, т. 5, с. 102.
2. Kost A.N., Grandberg I.I., in *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katritzky A.R., Ed., London: Acad. Press, 1966, v. 6, s. 347.
3. Винокуров В.Г., Троицкая В.С., Грандберг И.И., *ЖОХ* **1964** 34 654.
4. Винокуров В.Г., Троицкая В.С., Грандберг И.И., *ЖОХ* **1965** 35 1288.
5. Винокуров В.Г., Троицкая В.С., Грандберг И.И., Пентин Ю.А., *ЖОХ* **1963** 33 2597.
6. Finar J., Hurlock R., *J. Chem. Soc.* **1958** 3259.
7. Грандберг И.И., *ЖОХ* **1961** 31 1307.
8. Табак С.В., Грандберг И.И., Кост А.Н., *ЖОХ* **1964** 34 2756.
9. Табак С.В., Грандберг И.И., Кост А.Н., *ХТС* **1965** (1) 116.
10. Checchi S., Ridi M., Papini P., *Gazz. Chim. Ital.* **1957** 87 598.
11. Checchi S., Ridi M., Papini P., *Gazz. Chim. Ital.* **1955** 85 1160.
12. Ridi M., Papini P., Checchi S., *Gazz. Chim. Ital.* **1961** 91 973.
13. Checchi S., Ridi M., Papini P., *Gazz. Chim. Ital.* **1956** 86 630.
14. Checchi S., Ridi M., Papini P., *Gazz. Chim. Ital.* **1955** 85 1559.
15. Checchi S., *Gazz. Chim. Ital.* **1958** 88 592.
16. Checchi S., Ridi M., *Gazz. Chim. Ital.* **1960** 90 1093.
17. Троицкая В.С., Винокуров В.Г., Грандберг И.И., Табак С.В., *ХТС* **1967** 329.
18. Нам Н.Л., Грандберг И.И., Сорокин В.И., *ХТС*, в печати.
19. Нам Н.Л., Грандберг И.И., Сорокин В.И., *ХТС* **2002** (11) 1555.
20. Нам Н.Л., Грандберг И.И., Сорокин В.И., *ХТС*, в печати.
21. Sing Shiv P., Kumar Dalip, et. al., *Can. J. Chem.* **2000** 78 1109.
22. Orza J.M., Garcia M.V., Alkorta I., Elguero J., *Spectrochim. Acta* **2000** 56 1469.
23. Jimenez J.A., Claramunt R.M., Escolastico C., Elguero J., *Struct. Chem.* **2000** 11 (1) 77.
24. Батулин Ю.М., Ладинская М.Ю., Винокуров В.Г. и др., *Изв. ТСХА* **1965** (5) 210.
25. Wolf L., *Ber.* **1905** 38 3036.
26. Khan M.A., Cosenza A.G., *J. Heterocycl. Chem.* **1982** 19 1077.

27. Khan M.A., Pogotto M.C., Ellis G.P., *Heterocycles* **1977** 6 983.
28. Нам Н.Л., Грандберг И.И., *ХТС*, в печати.
29. Sheng-Chu Kuo, Huang Li Jian, Nakamura H., *J. Med. Chem.* **1984** 27 539.
30. Sato M., Yasynobu K., Shimoji M., *et al.*, *Yakugaku Zasshi* **1978** 98 (3) 335.
31. Stolle R., *Ber.* **1905** 38 3023.
32. Нам Н.Л., Грандберг И.И., *ХТС*, в печати.
33. Elguero J., Jacquier R., Tarrago G., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967** (10) 3780.
34. Alkorta I., Gonzales E., Jagerovic N., *et al.*, *J. Phys. Org. Chem.* **2000** 13 372.

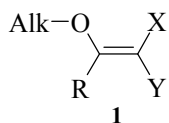
Активированные алкоксиэтилены в синтезе биологически активных производных пиридина и хинолина

Дяченко В.Д., Ткачев Р.П.

Луганский государственный педагогический университет им. Тараса Шевченко
91011, Луганск, ул. Оборонная, 2

Систематизированы литературные данные по применению активированных алкоксиэтиленов в синтезе биологически активных производных пиридина и хинолина. Рассмотрены региоселективные пути синтеза и выявлены закономерности образования указанных выше структур в зависимости от строения алкоксиалкена, типа нуклеофильного реагента, условий реакции. Обсуждена биологическая активность полученных по реакции нуклеофильного винильного замещения производных пиридина и хинолина.

Функционально замещенные алкоксиэтилены (АОЭ) общей формулы **1** содержат исключительно активный нуклеофуг – алкоксигруппу.



R = H, Alk; X и Y - электроноакцепторные группы

Важнейшим типом реакций АОЭ является нуклеофильное винильное замещение ($S_N\text{Vin}$). Хотя имеется значительное число работ, посвященных синтезам гетероциклов с широким спектром биологической активности на основе $S_N\text{Vin}$ различных олефинов (см. обзоры [1–4]), в них в качестве нуклеофуга выступают главным образом диметиламиногруппа, метилтиогруппа либо атом галогена. В то же время накопившийся за последние 10 лет в литературе обширный материал по реакциям $S_N\text{Vin}$ функционально замещенных алкоксиэтиленов нуждается в систематизации и обобщении.

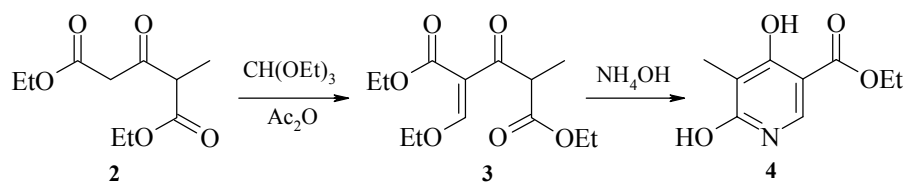
1. Пиридины

Среди синтезов различных гетероциклов с использованием АОЭ получение пиридинов наиболее разнообразно по своим методам и более сложно по своей природе. Широкий круг различных методов синтеза производных пиридина обусловлен возможностью построения пиридинового кольца из разных структурных фрагментов и сочетаний атомов углерода и атома азота.

Простейший синтез пиридинов представляет реакция 1,5-дикарбонильных соединений с аммиаком. Так, взаимодействием СН-кислоты **2** с уксусным ангид-

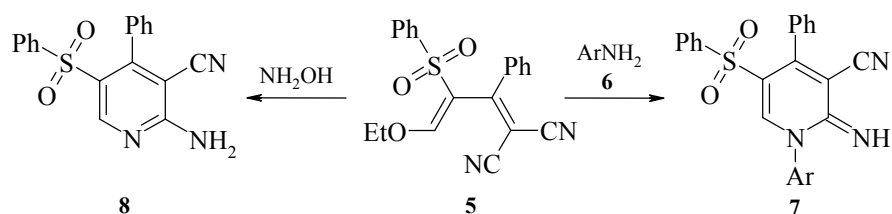
ридом и триэтилортоформиатом (ТОФ) и последующей обработкой образующегося интермедиата **3** 30%-ным водным раствором аммиака получают 2,4-дигидрокси-3-метил-5-этоксикарбонилпиридин **4**, который служит интермедиатом в синтезе противобактериальных средств [5] (схема 1).

Схема 1



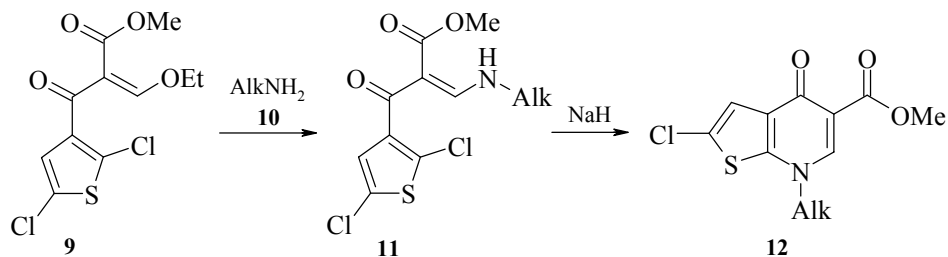
Примерами синтеза пиридинов из соединений, содержащих C_5 -цепь и производных аммиака, являются обработка АОЭ **5** первичным ароматическим амином **6** или гидроксиламином, приводящая соответственно к 2-имино-1,2-дигидропиридинам **7** и 2-аминопиридину **8** [6] (схема 2).

Схема 2



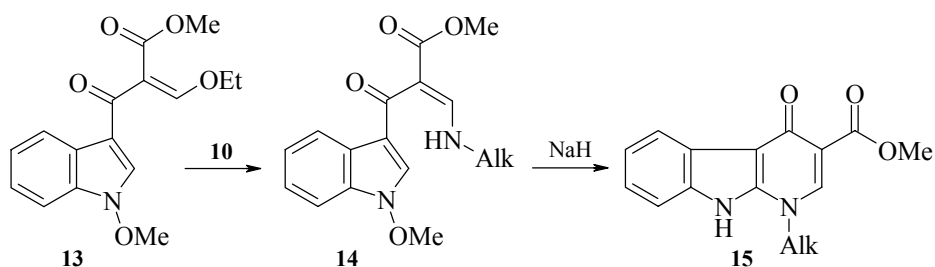
Взаимодействие АОЭ **9** с первичными алифатическими аминами **10** ведет к продуктам S_NVin **11**, представляющим смесь (*E*)- и (*Z*)-изомеров. Циклизация последних, индуцируемая основанием (NaH в ТГФ), протекает с образованием эфиров тиено[2,3-*b*]пиридин-5-карбоновых кислот **12** [7], проявляющих значительную антибактериальную активность (схема 3).

Схема 3



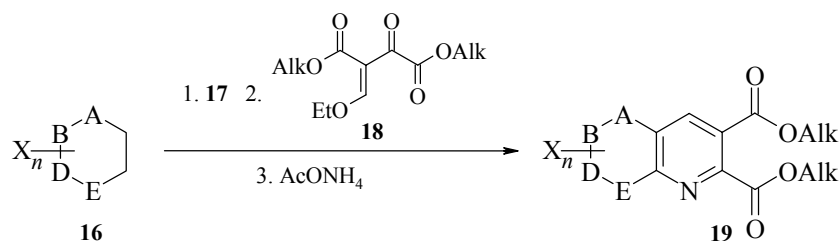
Аналогично из АОЭ **13** и аминов **10** через продукты S_NVin **14** получены сложные эфиры ряда пиридо[2,3-*b*]индола **15** [8], также проявляющие антимикробную активность (схема 4).

Схема 4



Взаимодействием шестичленных тетрагидрогетероциклов **16** с пирролидином **17** и далее с АОЭ **18** и ацетатом аммония [9] получают различные производные пиридина **19**, используемые для синтеза гербицидов (схема 5).

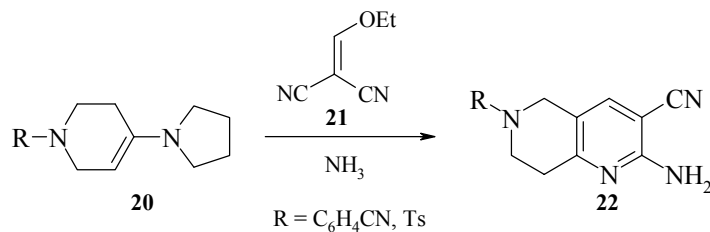
Схема 5



Один из A, B, D, E = O, S, SO, SO₂, RN, CO, CH, при этом другие атомы = C;
фрагмент A-B-D-E может содержать одну двойную связь;
X = Hal, Alk, AlkO, OH, CF₃, Ph, Ar, Het; n = 0–6

Реакцией замещенного тетрагидропиридина **20** с этоксиметиленмалонитрилом (ЭММН) **21** и последующим взаимодействием с раствором аммиака в метаноле получают обладающие противовоспалительным действием ингибиторы интерлейкина **22** [10] (схема 6).

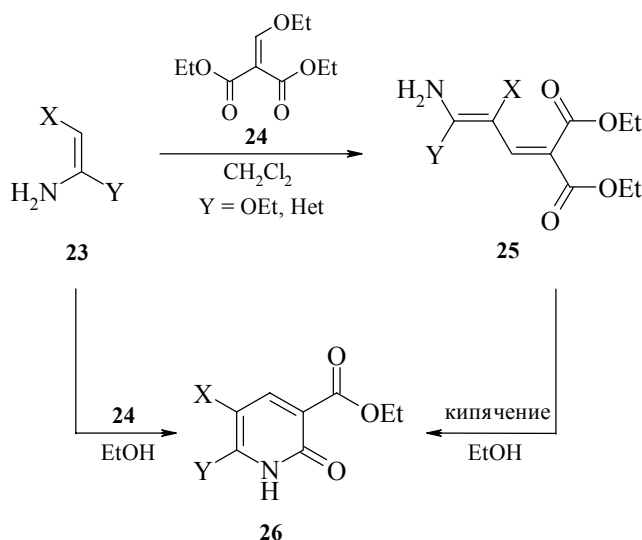
Схема 6



Построение пиридинов из фрагментов C-C-C и C-C-N включает несколько методов. Треуглеродный фрагмент всегда представлен АОЭ, а фрагмент C-C-N может являться линейным енамином, СН-кислотой с эндоциклическим атомом азота, амидом либо ароматическим амином.

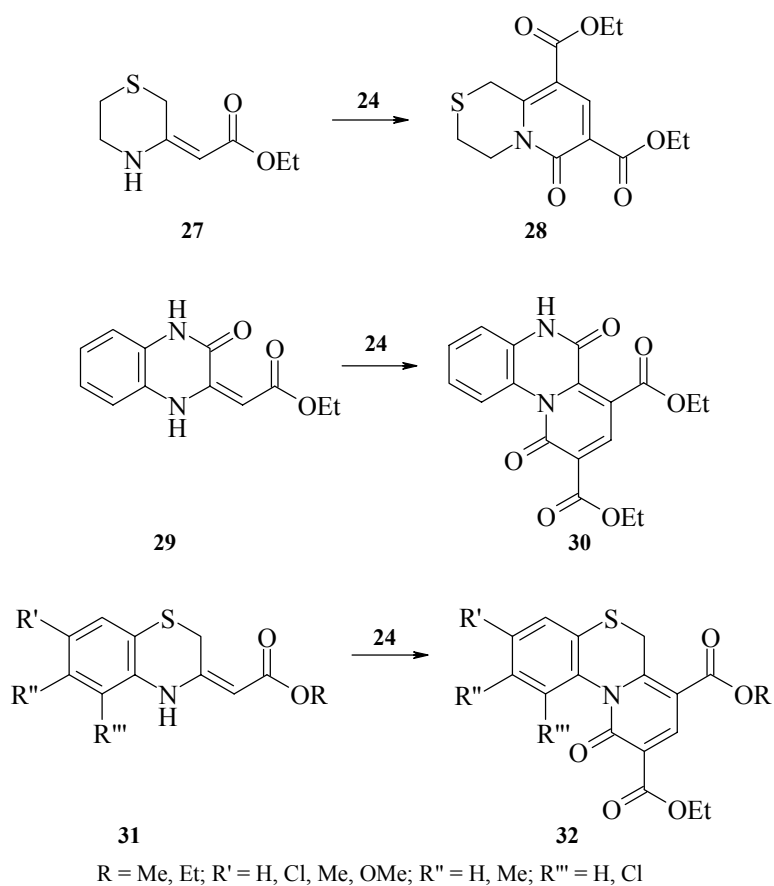
Использование линейных енаминов позволяет получать пиридины с очень высокими выходами. Так, реакцией енаминов **23** с этоксиметиленмалоновым эфиром (ЭММЭ) **24** в кипящем этаноле (схема 7) получают с количественными выходами 2(1*H*)-пиридоны **26**, которые при биоскрининге показали сильную ингибирующую активность против blastomycetes и грамм-положительных микроорганизмов. Формирование данных структур протекает, очевидно, через линейный интермедиат **25**, который может быть выделен при проведении реакции в неполярном растворителе (CH₂Cl₂, бензол) при низких температурах [11]. Аналогично протекает взаимодействие таких енаминов и с другими АОЭ, приводящее к соответствующим функционально замещенным пиридинам [12–16].

Схема 7



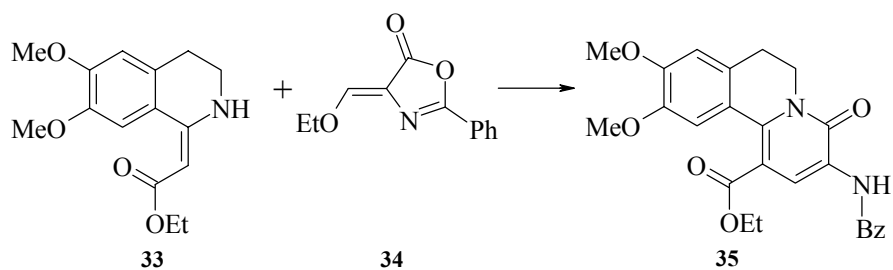
Фрагмент C-C-N может быть представлен соединением, в котором атом азота входит в цикл [17–21]. Такое соединение, как правило, содержит метиленактивную группу, участвующую в S_NVin этоксигруппы АОЭ либо в циклизации продукта реакции S_NVin. Так, схема 8 иллюстрирует взаимодействие эфиров **27**, **29**, **31** с ЭММЭ, приводящее к соответствующим аннелированным пиридинам **28**, **30**, **32**, которые показывают умеренное сродство к бензодиазепиновым рецепторам [17].

Схема 8



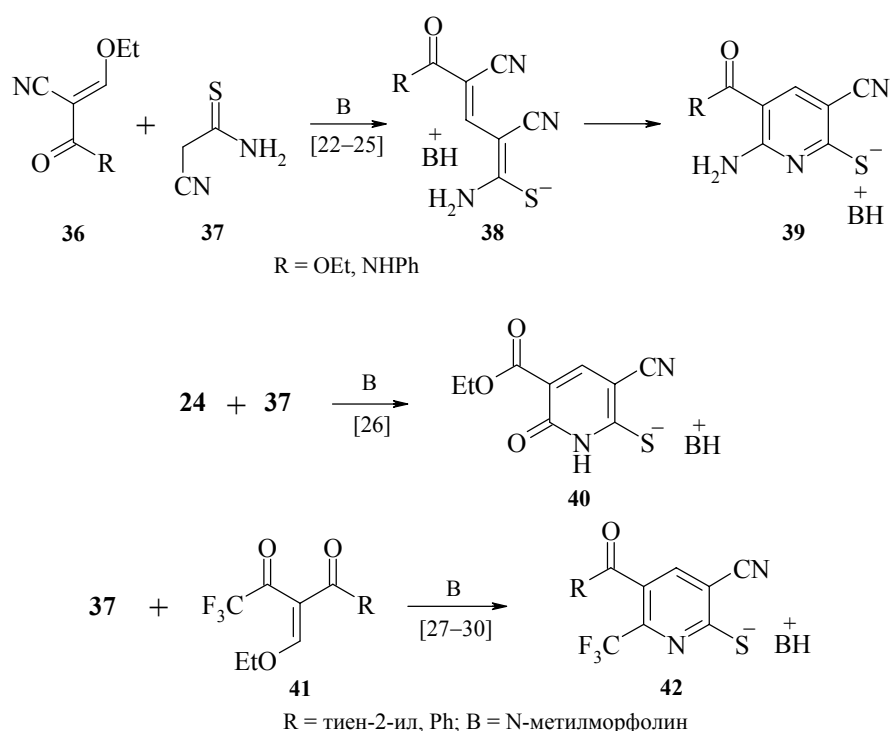
Для получения снотворных препаратов реакцией эфира **33** с АОЭ **34** получают конденсированный пиридин **35** [20] (схема 9).

Схема 9



Представленные на схеме 10 реакции АОЭ **24**, **36**, **41** с цианотиоацетамидом **37**, включающим фрагмент C-C-N [22–34], протекают в присутствии основания с образованием продуктов S_NVin, которые иногда могут быть выделены, как, например, бутadiен **38**. Однако чаще всего в условиях реакции они циклизируются в 4-незамещенные пиридины **39**, **40**, **42**, являющиеся потенциальными кардиотониками.

Схема 10



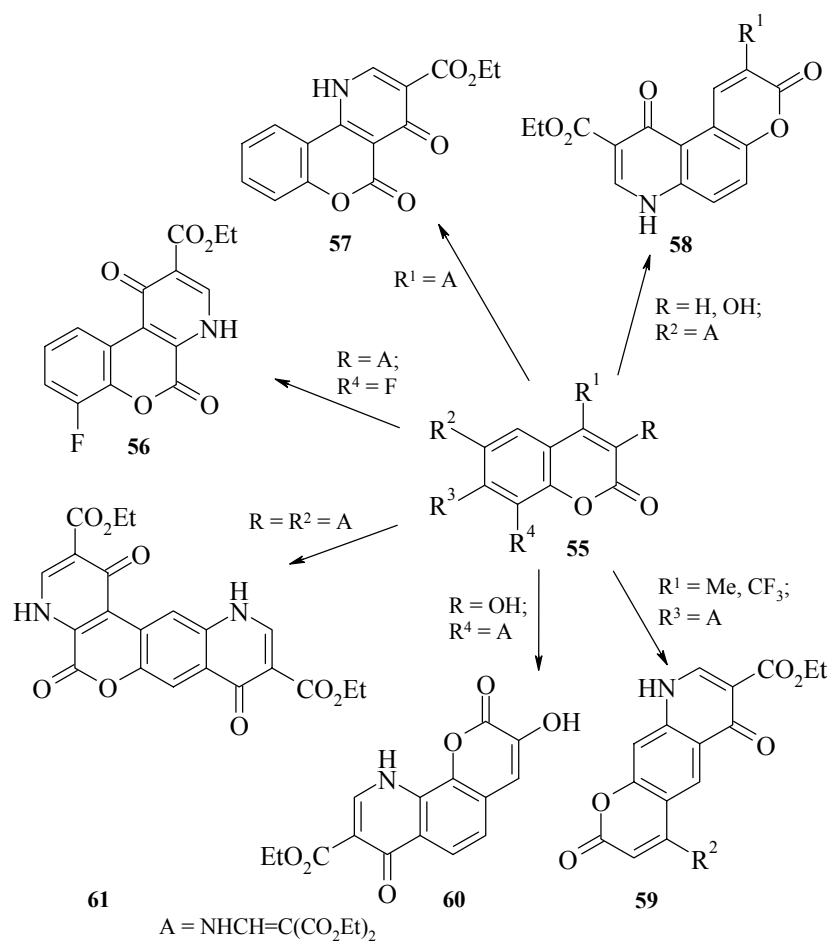
Синтезы с участием фрагмента C-C-N, источником которого являются ароматические амины **43** (схема 11), протекают по реакции Гоулда–Джекобса [35–53]. Образующиеся в результате S_NVin интермедиаты **45**, **48**, **50**, **53** далее подвергаются циклизации в различных условиях (кипячение в Ph₂CH, *t*-BuPh, Ph₂O, смеси дифениловый эфир-бифенил; термическая циклизация в даутерме, обработка EtONa в спирте, ПФК) с образованием конденсированных пиридинов **46**, **49**, **51**, **54**. На основе алкоксиметиленмалонового эфира **44** получают конденсированные 3-алкоксикарбонил-4-оксо(окси)пиридины **46** [35–47], метоксиметиленпроизводное кислоты Мельдрума **47** дает конденсированные 4-пиридоны-4 **49** [48], ЭММН – конденсированные 4-амино-3-цианопиридины **51** [49–51], а этиловый эфир этоксиметиленциануксусной кислоты (ЭМЦА) – конденсированные 4-гидрокси-3-цианопиридины **54** [51]. Пиридины **46** обладают широким спектром биологической активности – антимикробной, антималярийной, анксиолитической, анти-

Схема 11



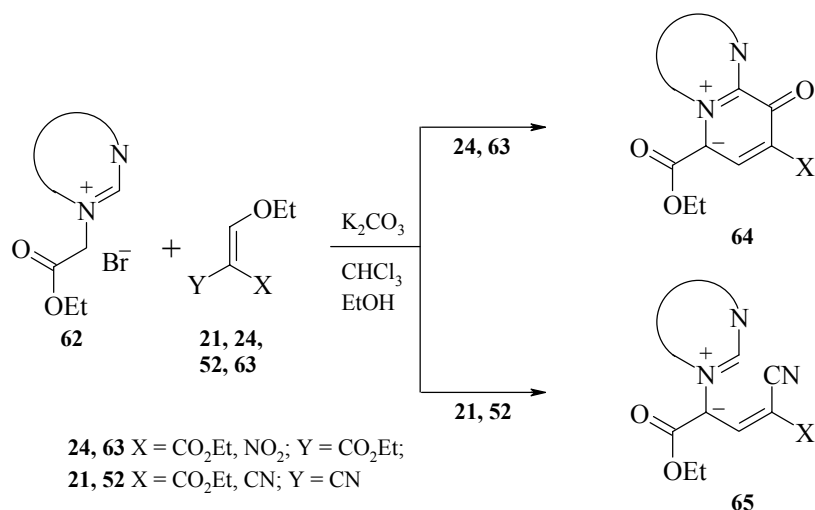
Подробно изучено получение на основе реакции Гоулда–Джекобса различных производных кумарина. Первый этап реакции – взаимодействие различных моно- или диаминокумаринов с ЭММЭ, приводящее к соответствующим продуктам S_NVin **55**. Нагревание последних в даутерме А приводит к ожидаемым эфирам **56–60** и диэфиру **61** [52]. Эфир **60** показал высокую антимикробную активность (схема 12).

Схема 12



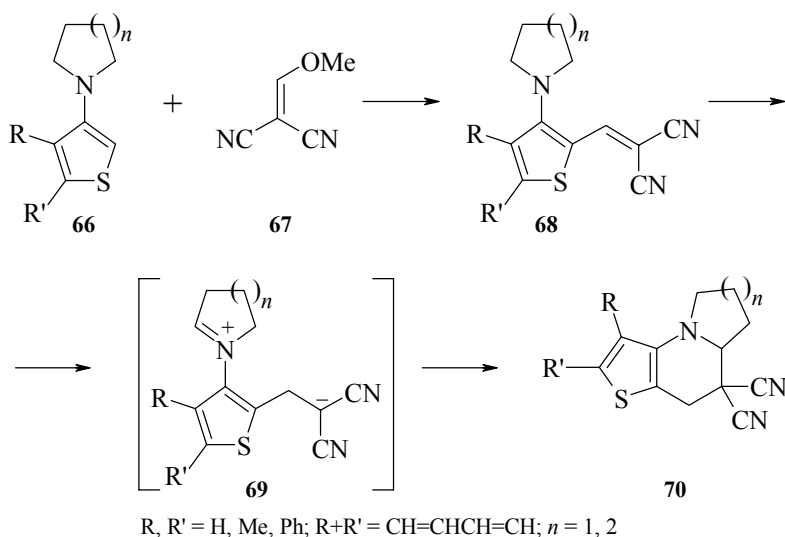
Синтезы, основанные на сочетании фрагментов C-N-C и C-C-C, представлены реакциями диазолий- и триазолийилидов или их предшественников (фрагмент C-N-C) с АОЭ (фрагмент C-C-C). Так, взаимодействие солей **62** с поляризованными олефинами **24**, **63** в присутствии K_2CO_3 приводит к продуктам так называемой обращенной 1,6-циклизации – мезомерным бетаинам **64**. Реакция же с ЭМЦА и ЭММН завершается на стадии продуктов S_NVin **65**, и попытки получить соответствующие бетаины были неудачными [54–57] (схема 13).

Схема 13



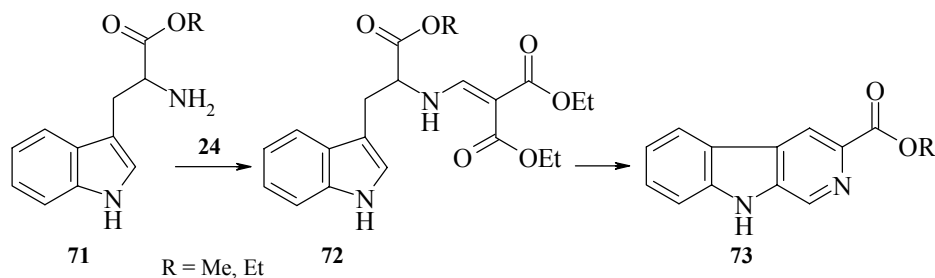
Реакция на основе сочетания фрагментов C-N-C-C и C-C (схема 14) представляет собой удобный путь синтеза производных тиено[3,2-*e*]индолизина, тиено[2,3-*c*]хинолизина и их бензотиеноаналогов **70**. Реакция S_NVin аминотиофенов **66** с метоксиметиленмалононитрилом **67** дает тенилиденмалононитрилы **68**, которые при кипячении в 1-бутаноле циклизируются в продукты **70**. Циклизация происходит через 1,5-гидридную миграцию с последующим внутримолекулярным присоединением карбаниона к двойной связи имина в интермедиате **69** [58].

Схема 14



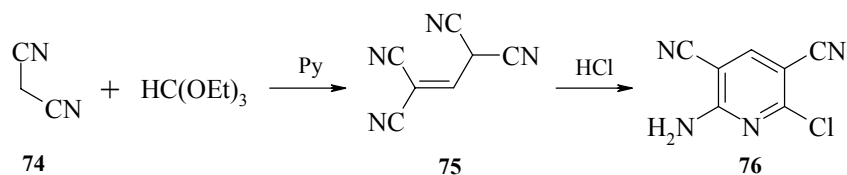
В определенных условиях АОЭ могут выступать в роли источника одного атома углерода. Такая возможность реализуется при взаимодействии эфиров триптофана **71** с ЭММЭ в присутствии триэтиламина, дающем продукт S_NVin **72**, обработкой которого $TsOH$ в $MeCN$ с последующим действием Et_3N и $AcOH$ в $MeOH$ получают потенциально биологически активный карболин **73** [59] (схема 15).

Схема 15



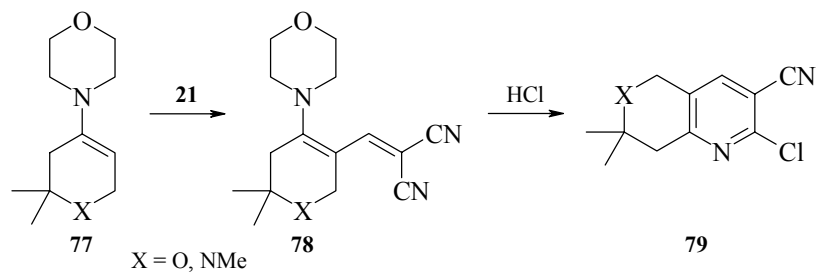
В синтезе пиридинов источником гетероатома может выступать цианогруппа. Так, взаимодействием малонитрила **74** с триэтилортоформиатом получают соединение **75**, содержащее цепочку из пяти атомов углерода, которое при обработке хлористым водородом в изопропиловом спирте или уксусной кислоте, по-видимому, дает имин, далее циклизующийся в 2-амино-6-хлор-3,5-дициано-пиридин **76** [60] (схема 16).

Схема 16



Реакция енамина **77** с ЭММН **21** приводит к соединению **78**, которое при действии HCl превращается в соединения **79**, в которых пиридиновый цикл аннелирован с дигидропирановым или тетрагидропиридиновым [61] (схема 17).

Схема 17



Таким образом, при всем разнообразии синтетических подходов к построению пиридинового кольца с использованием АОЭ среди них можно выделить общие черты. Начальная стадия реакции – винильное замещение алкоксигруппы на азотсодержащий (с образованием связи $C_{vin}-N$) либо метиленактивный фрагмент. В первом случае всегда образуются 2-незамещенные пиридины, во втором – в зависимости от положения метиленактивного фрагмента – 3- или 4-незамещенные пиридины. При использовании в качестве АОЭ алкоксиалкилиден- или арил-метиленамещенных СН-кислот положения 3 и 4 пиридинового ядра будут нести соответствующий (алкильный или арильный) заместитель.

2. Хинолины¹

Большинство опубликованных в последнее время работ, посвященных синтезу хинолинов с помощью АОЭ, объединяет одна цель – получение биологически активных веществ. Поэтому значительное количество рассматриваемых ниже синтезов хинолинов запатентовано. Синтез многих из них поставлен на промышленную основу. Замещенные хинолины, а именно, производные эфиров 4-оксохинолин-3-карбоновых кислот, полученные таким способом, являются полупродуктами в синтезе биологически активных веществ либо сами проявляют широчайший спектр биологической активности. Наиболее важными представляются анти-ВИЧ-РТА активность, активность против грамположительных, грамотрицательных, анаэробных и микобактерий, против патогенной микрофлоры ряда ветеринарных инфекций. Они также показали противомаларийную и противоопухолевую активность, проявили себя как ингибиторы желудочной (H^+/K^+)-АТФ-азы, тирокиназы р 56^{lck} протеина и топоизомеразы млекопитающих, в качестве радиосенсибилизаторов гипоксических клеток. Применяются рассматриваемые хинолины и для фармакокинетических и фармакодинамических исследований, как препараты антиконвульсивного и седативного действия, гипоксиселективные противораковые препараты, противобактериальные средства с пониженной фототоксичностью, бактерициды путей мочевого тракта. Их физиологически приемлемые производные применяют в виде лекарственных препаратов (таблетки, драже, капсулы, пилюли, грануляты, суппозитории, растворы, суспензии, эмульсии, пасты, мази, гели, кремы, лосьоны, пудры) в медицине и ветеринарии, а также в качестве добавок к кормам животных.

Основными методами синтеза хинолинов, использующими АОЭ, являются реакция Гоулда–Джекобса [63–130] и взаимодействие этоксиметиленпроизводных галогензамещенных ароматических кислот, содержащих метиленактивный фрагмент, с аминами [131–184].

Реакция Гоулда–Джекобса (схема 17) представляет собой взаимодействие ароматических аминов **80**, **84** с АОЭ **44**, **52**, **85**, **88** с образованием продуктов S_NVin **81**, **86**, **89**, которые, как правило, после выделения подвергают дальнейшей циклизации в замещенные хинолины **82**, **83**, **87**, **87a**. Условия циклизации различны:

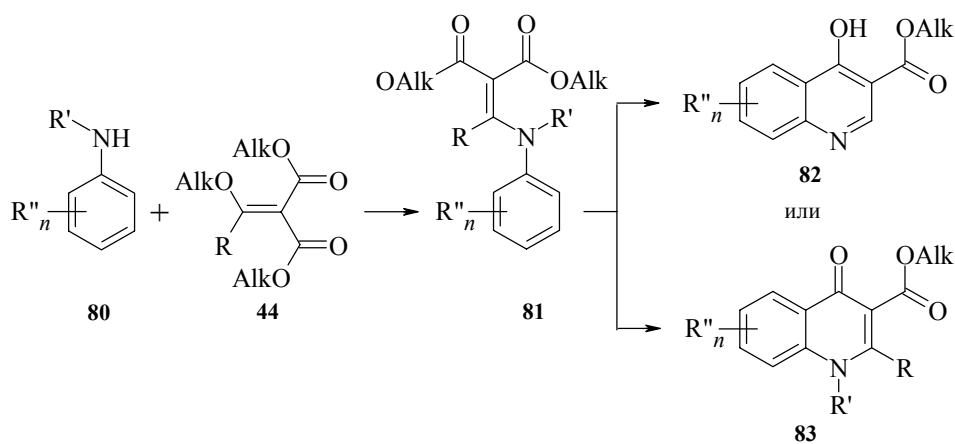
¹Способы получения хинолинов, описанные ниже, справедливы также для получения их азааналогов – нафтиридинов. Синтез этих соединений, включая реакции с участием АОЭ, подробно описан в обзорной работе [62].

термическая – в даутерме А, в Ph₂O, хлороформе, додекане, в As₂O + H₂SO₄, под действием ПФК при различной температуре, а также при микроволновом облучении. Наиболее популярный в промышленности метод конденсации полупродукта – в дифенилоксиде – имеет ряд недостатков, основными из которых являются относительно невысокие чистота и выходы (как правило, не более 70%) целевого продукта, образование побочных продуктов типа арилкетонев, токсичность Ph₂O, необходимость постоянной регенерации Ph₂O. Обнаружено, что синтез хиолинов можно осуществлять в одну стадию, если проводить реакцию в среде парафиновых углеводородов C₁₂–C₁₈ при температуре конденсации 210–250°C. В результате их выход повышается до 84%, а чистота – до 96%. Таким образом, вместо дорогостоящего Ph₂O можно использовать более дешевые парафиновые углеводороды, которые после отделения целевого продукта могут применяться многократно без дополнительной очистки [72].

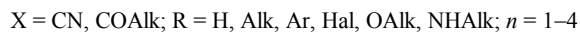
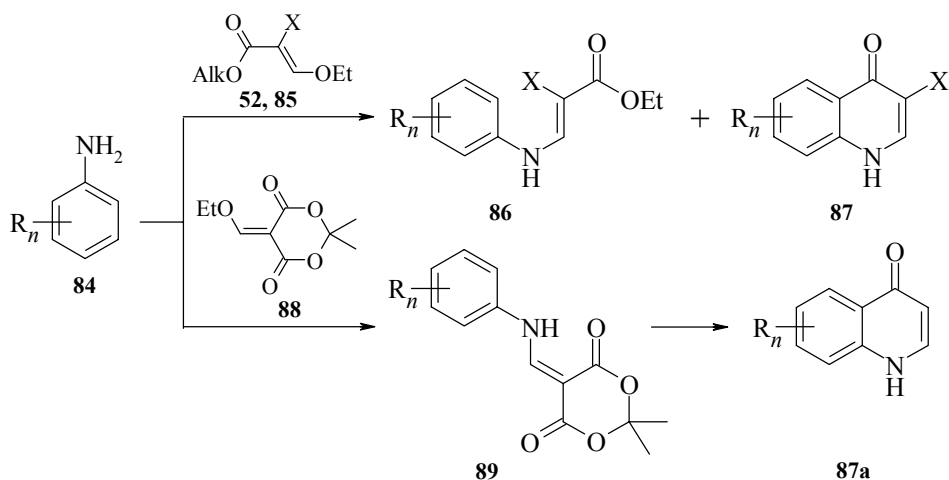
Замыкание цикла обусловлено электрофильной атакой карбонильной группы в незамещенное *орто*-положение к аминогруппе и при использовании алкоксиметилпроизводных эфиров малоновой кислоты **44** приводит к 4-гидрокси(оксо)-3-алкоксикарбонилхиолинам **82**, **83** [63–110, 118, 120], а в случае алкоксиметилпроизводных других СН-кислот **52**, **85** и **88** – к соответствующим 4-оксо-3-*R*-хиолинам **87** [103, 104, 111–117] и **87a** [113, 118, 119] (схема 18).

Судя по литературным источникам, в данной реакции в процессе циклизации всегда принимает участие именно этоксикарбонильная группа, и образуются 4-окси(оксо)хиолины. Даже если используется АОЭ, не содержащее этоксикарбонильной группы (ЭММН и др.), то реакция останавливается на стадии продукта S_NVin, и о дальнейшей циклизации не сообщалось.

Схема 18

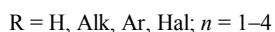
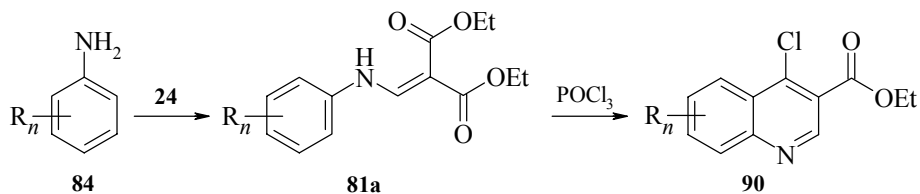


R = H, Alk (C₁–C₄), Ar, ArAlk; R' = Alk (C₁–C₆), циклоалкил, CH=CH₂, Bn, Ac, ArCH₂, алкенил;
R₂ = H, Alk, Ar, Hal, OAlk, NHAlk; n = 1–4



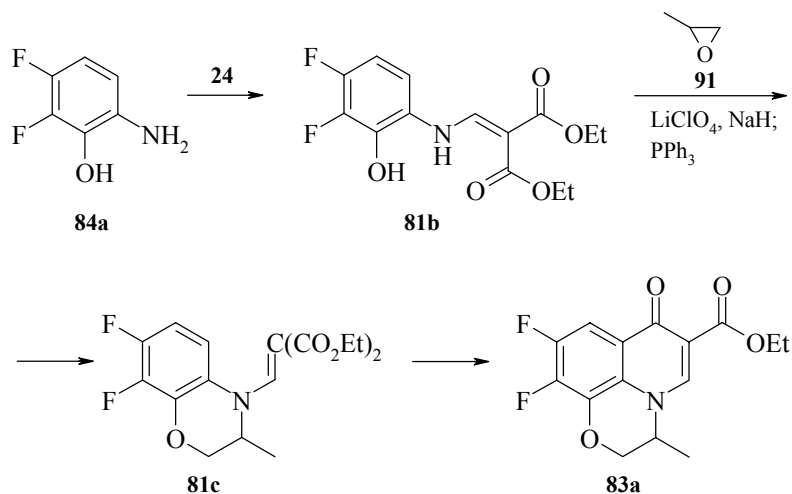
Если в рассматриваемой реакции в качестве циклизующего агента используют POCl_3 , то образуется этиловый эфир 4-хлорхинолин-3-карбоновой кислоты **90**, который далее был превращен в препараты с антиконвульсивным и седативным действием [121] (схема 19).

Схема 19



Полученный интермедиат перед циклизацией также может подвергаться модификации. Так, кипячением 2-гидрокси-3,4-дифторанилина **84a** с ЭММЭ **24** в этаноле получают продукт $\text{S}_\text{N}\text{Vin}$ **81b**, взаимодействием которого с рацемическим пропиленоксидом **91** в присутствии LiClO_4 и NaNH и обработкой продукта реакции PPh_3 и диэтилазодикарбоксилатом в этилацетате получают 1,4-бензоксазин **81c**. Последний далее циклизуют в соединение **83a**, а затем превращают в антибиотик широкого спектра – офлоксацин. Аналогично при использовании (*R*)-пропиленоксида получают его (*S*)-энантиомер – левофлоксацин [122] (схема 20).

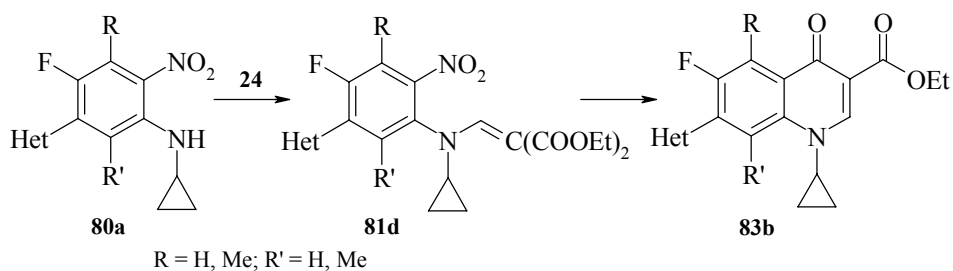
Схема 20



Циклизации диэфиров типа **81** в большинстве случаев региоселективны и направляются только по одному из двух *орто*-положений, которое не содержит заместителя, а при отсутствии заместителей в обоих *орто*-положениях циклизация идет преимущественно или исключительно по наименее стерически затрудненному из них.

Однако, при изменении условий циклизации может происходить замещение группы, находящейся в одном из *орто*-положений, причем второе, занятое или незанятое, в реакции не участвует. Так, при взаимодействии замещенного нитроанилина **80a** с ЭММЭ **24** образуется полупродукт **81d**, циклизацией которого в As_2O в присутствии H_2SO_4 получают в качестве продукта замещения нитрогруппы хинолин **83b**, обладающий значительной антимикробной активностью [124, 125] (схема 21).

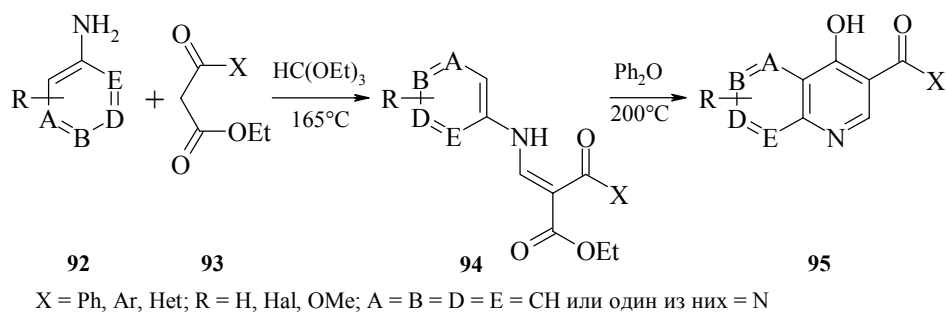
Схема 21



Модифицированный вариант данного метода предложен авторами работы [129]. Хинолины и их различные азапроизводные **95**, являющиеся анксиолитиками и иммуномодуляторами, получают трехкомпонентной реакцией ароматического

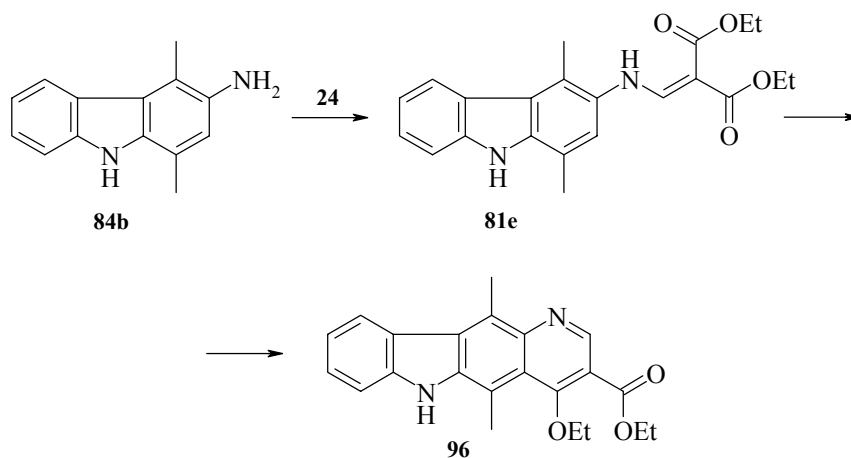
амин **92**, триэтилортоформиата (ТОФ) и СН-кислоты **93** с последующей циклизацией образующегося продукта **94** в дифенилоксиде (схема 22).

Схема 22



Циклоконденсация интермедиатов типа **94** практически всегда протекает с выделением этанола, однако при их сублимировании возможен другой путь – с выделением воды. Так, реакцией 9H-карбазола **84b** с ЭММЭ получают продукт S_NVin **81e**, сублимация которого при 200°C приводит к пиридокарбазолу **96** с противоопухолевой активностью [130] (схема 23).

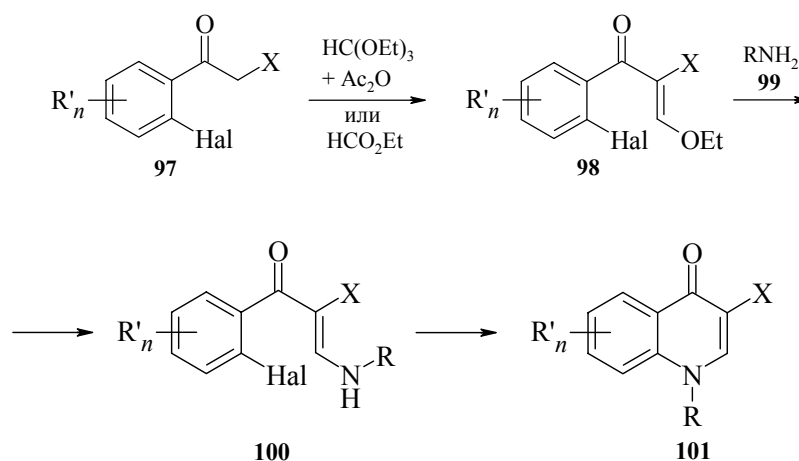
Схема 23



Исходными реагентами для второго метода синтеза хинолинов с использованием АОЭ являются галогензамещенные ароматические системы **97**, содержащие метиленактивный фрагмент. Реакцией последнего со смесью ТОФ и уксусного ангидрида или, реже, с этилформиатом получают этоксиметиленпроизводное **98**, которое без или после выделения реагирует с амином **99**. Циклизация образующегося продукта S_NVin **100** протекает, как правило, под действием различных оснований в апротонных растворителях: в присутствии NaNH в диоксане, TGF,

N-метил-2-пирролидоне, безводном эфире, моноглиме, гексане, ДМФА, ДМЭ; с K_2CO_3 или Na_2CO_3 в MeCN, ксилоле, ДМФА, ацетоне; кипячением с K_2CO_3 и 18-краун-6 в MeCN; под действием Et_3N ; под действием $t-BuOK$ в $t-BuOH$ или ТГФ; под действием KF или NaF в ДМФА или в MeCN; под действием NBu_4F в ТГФ; циклизация в ТГФ в атмосфере N_2 ; кипячение в толуоле. В рассматриваемой реакции всегда наблюдается региоселективное замещение атома галогена, находящегося в *орто*-положении к данному заместителю, с образованием этилового эфира 4-оксохинолин-3-карбоновой кислоты **101**. Полученные таким образом соединения обладают более или менее выраженной антибактериальной или анти-вирусной активностью [131–184] (схема 24).

Схема 24



R = Alk, циклоалкил, винил, галогеналкил, гидроксialкил, Ar, Het, нафтил-1, нафтил-2, CH=NOH, $(CH_2)_3NMe_2$, CH(Me)CH₂SPh, $(CH_2)_2OPh$, оксетан-3-ил;
R' = H, Alk, Ar, Het, Hal; X = CO₂Alk, COCO₂Et; n = 1–4

Таким образом, рассмотренные методы получения производных хинолинов, интерес к которым резко возрос в последние десятилетия благодаря широкому спектру их биологической активности, используют на одной из стадий синтеза реакции S_NVin этоксигруппы на N-содержащий фрагмент. Получение некоторых соединений данного класса таким способом уже поставлено на промышленную основу, и разработаны оптимальные условия проведения реакции. Публикуется большое количество работ по методам получения и дальнейшего использования различных замещенных хинолинов как полупродуктов в синтезе биологически активных веществ.

Функционально замещенные алкоксиолефины представляют значительный интерес как для поиска новых препаратов с высокой биологической активностью, так и для решения задач синтетической органической химии. Обладая алкоксигруппой с исключительно высокими нуклеофугными свойствами, они реагируют с

различными метиленактивными и азотсодержащими нуклеофилами с образованием соответствующих продуктов нуклеофильного замещения. Варьирование функциональных групп, входящих в состав АОЭ, позволяет в достаточно мягких условиях получать широкий ряд шестичленных гетероциклических биологически активных систем.

Литература

1. Литвинов В.П., Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., *ХГС* **2001** 41.
2. Шаинян Б.А., *Изв. СО АН СССР, Сер. хим.* **1990** 137.
3. Rappoport Z., *Acc. Chem. Res.* **1992** 25 474.
4. Stanovnic B., Svete J., *Synlett* **2000** (8) 1077.
5. Sabatini S., Cecchetti V., Tabarrini O., Fravolini A., *J. Heterocycl. Chem.* **1999** 36 953.
6. Erian A.W., *Monatsh. Chem.* **1998** 129 1049.
7. El-Abadelah M.M., Sabri S.S., Al-Ashqar H.A., *Heterocycles* **1997** 45 255.
8. Song H.J., Kim M.Y., Kang S.B., *et al.*, *Heterocycles* **1998** 48 103.
9. Tatsuo N., Masataca H., Junichi W., *et al.*, Патент США 4 824 474; *РЖХим.* **1990** 70452П.
10. Skotnicki J.S., Патент США 4 902 685; *РЖХим.* **1991** 2074П.
11. Cocco M.T., Congiu C., Maccioni A., Plumitallo A., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 1859.
12. Cocco M.T., Congiu C., Maccioni A., *J. Heterocycl. Chem.* **1990** 27 1143.
13. Cocco M.T., Congiu C., Maccioni A., Onnis V., *J. Heterocycl. Chem.* **1992** 29 1631.
14. Cocco M.T., Congiu C., Onnis V., Maccioni A., *J. Heterocycl. Chem.* **1991** 28 797.
15. Пырко А.Н., *ХГС* **1999** 774.
16. Fuentes L., Márquez C., Contreras C., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1995** 32 29.
17. Trapani G., Latrofa A., Franco M., *et al.*, *Farmaco* **1990** 45 589.
18. Ramesh B.V.N.S., Narahari B.A., Anand V., Hanumanthu P., *Synth. Commun.* **1998** 28 4439.
19. Deady L.W., Mackay M.F., Werden D.M., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 161.
20. Benovsky P., Stille J.R., *Tetrahedron Lett.* **1997** 38 8475.
21. Nawwar G.A.M., Zaki M.M.E.A., Chabaka L.M., *Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* **1993** 79 195.
22. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П., *ЖОрХ* **2002** 38 768.
23. Ткачев Р.П., Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., *Тез. докл. "Орг. химия в XX веке"*, Москва, 2000, с. 23.
24. Дяченко В.Д., Ткачев Р.П., *Тез. докл. "Стратегия и тактика орг. синтеза"*, Ярославль, 2001, с. 43.
25. Ткачев Р.П., Дяченко В.Д., *Тези. доп. XIX Укр. конф. з орг. хімії*, Львів, 2001, с. 533.
26. Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., Литвинов В.П., *Изв. РАН, Сер. хим.* **1999** 196.
27. Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., Литвинов В.П., *ХГС* **2000** 1667.
28. Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., Русанов Э.Б., Литвинов В.П., *ХГС* **2001** 224.

29. Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., Литвинов В.П., *Тез. докл. XX Всерос. конф. по химии и техн. орг. соед. серы*, Казань, 1999, с. 174.
30. Якунін Я.Ю., Дяченко В.Д., *Тези. доп. "Хімія азотвмісних гетероциклів"*, Харків, 2000, с. 20.
31. Hagen V., Rumler A., Reck G., *Pharmazie* **1989** 44 809.
32. Elneairy M.A.A., Abdel-Rahman T.M., Hammad A.M., *J. Chem. Res. Synop.* **1998** (11) 684.
33. Inouye M., Kim K., Kitao T., *J. Am. Chem. Soc.* **1992** 114 778.
34. Elgemeie G.E.H., Mahfouz R.M.M., *Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* **1989** 46 95.
35. Monnet M.O., Fauret T., Levacher V., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 1029.
36. Russell R.K., Lever O.W., *Synth. Commun.* **1993** 23 2931.
37. Abe N., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991** 64 2393.
38. Abdalla G.M., Sowell S., Walter J., *J. Heterocycl. Chem.* **1990** 27 1201.
39. Bare T.M., McLaren C.D., Campbell J.B., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1989** 32 2561.
40. Melani F., Cecchi L., Colotta V., *et al.*, *Farmaco* **1989** 44 585.
41. Richardson T.O., Neale N., Carwell N., *J. Heterocycl. Chem.* **1995** 32 359.
42. Bhupathy M., Conlon D.A., Wells K.M., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1995** 32 1283.
43. Malicorne G., Bompert J., Giral L., Despau E., *Eur. J. Med. Chem.* **1991** 26 3; *РЖХим.* **1991** 22Ж259.
44. Bacon E.R., Daum S.J., *J. Heterocycl. Chem.* **1991** 28 1953.
45. Mendes E., Vernieres J.C., Simiand J.E., Kesne P.E., Заявка Франции 2 632 639; *РЖХим.* **1990** 15O41П.
46. Barlin G.B., Jiravinyu C., *Austr. J. Chem.* **1990** 43 1175.
47. Rádl S., Hradil P., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1991** 56 2240.
48. Singh B., Laskowski S.C., Leshner G.Y., *Synlett* **1990** (9) 549.
49. Al-Mousawi S.M., Kaul K., Mohammad M.A., Elnagdi M.H., *J. Chem. Res. Synop.* **1997** (9) 318.
50. Ahmed G.A., *J. Indian Chem. Soc.* **1997** 74 624.
51. Hussein A.M., El-Emary T.I., *J. Chem. Res. Synop.* **1998** (1) 20.
52. Trkovnik M., Ivezić Z., *J. Heterocycl. Chem.* **2000** 37 137.
53. Garcia J.A., Sánchez A., Nogueras M., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 1089.
54. Matsuda Y., Gotou H., Katou K., *et al.*, *Heterocycles* **1990** 31 977.
55. Matsuda Y., Gotou H., Katou K., *et al.*, *Heterocycles* **1991** 32 2217.
56. Matsuda Y., Chiyomaru Y., Motokawa C., Nishiyori T., *Heterocycles* **1995** 41 329.
57. Matsuda Y., Katou K., Nishiyori T., *et al.*, *Heterocycles* **1997** 45 2197.
58. Verboom W., Verboom C., Eissink I.M., *et al.*, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990** 109 481.
59. Maclaren J.A., *Austr. J. Chem.* **1989** 42 813; *РЖХим.* **1990** 4Ж281.
60. Duindam A., Lishinsky V.L., Sikkema D.J., *Synth. Commun.* **1993** 23 2605.
61. Пилосян С.Г., Дабаева В.В., Енокян Б.Дж. и др., *Арм. хим. журн.* **1988** 41 687.
62. Литвинов В.П., Роман С.В., Дяченко В.Д., *Успехи химии*, в печати.
63. Gallo R., Trippitelli S., Gozard J.P., Заявка Франции 2 767 822; *РЖХим.* **2000** 18O61П.
64. Cooper C.S., Klock P.L., Chu D.T.W., Fernandes P.B., *J. Med. Chem.* **1990** 33 1246.

65. Venugopalan B., De Souza E.P., Sathe K.M., *et al.*, *Indian J. Chem., Sect. B* **1995** 34 778.
66. Macquarrie D., Imwinkelried R., Патент Швейцарии 685 560; *РЖХим.* **1996** 4048П.
67. Акира Я., Сатоси И., Хиротака А., Заявка Японии 2 157 282; *РЖХим.* **1993** 30177П.
68. Awasthi V., Chauhan S.M.S., *Indian J. Chem., Sect. B* **1991** 30 352.
69. Adaway T.J., Budd J.T., King I.R., *et al.*, Патент США 5 973 153; *РЖХим.* **2000** 17H97П.
70. Wang T.S.T., Fawwaz R.A., Van H.R.L., *J. Labell. Compds. Radiopharm.* **1995** 36 313; *РЖХим.* **1996** 1Ж223.
71. Blurton P., Brickwood A., Dhanak D., *Heterocycles* **1997** 45 2395.
72. Груздев В.А., Докичев В.Г., *Тез. докл. 9 Всерос. конф. по хим. реактивам РЕАКТИВ-96*, Уфа, 1996, с. 126; *РЖХим.* **1997** 16Ж272.
73. Löwe W., Dietz M., *Sci. Pharm.* **1996** 64 555; *РЖХим.* **1997** 11Ж222.
74. Глушков Р.Г., Возякова Т.И., Адамская Е.В. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1998** 32 (1) 10.
75. Nagaiah K., Krupadanam G.L.D., Srimannarayana G., *Indian. J. Chem., Sect. B* **1998** 37 728.
76. Kidwai M., Misra P., Kumar R., *et al.*, *Monatsh. Chem.* **1998** 129 961.
77. Wentland M.P., Leshner G.Y., Reuman M., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1993** 36 2801.
78. Denny W.A., Atwell C.J., Roberts P.B., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1992** 35 4832.
79. Rádl S., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1994** 59 2119.
80. Азев Ю.А., Алексеев С.Г., Чарушин В.Н. и др., Патент России 2 052 454; *РЖХим.* **1996** 16O55П.
81. McGuire P.R., Патент США 5 103 040; *РЖХим.* **1993** 11O28П.
82. Chattopadhyay J., Basu S.K., *Indian. J. Chem., Sect. B* **1990** 29 98.
83. Nuvde A., Sanna P., Paglietti G., *et al.*, *Farmaco* **1989** 44 619.
84. Sanna P., Paglietti G., *Farmaco* **1989** 44 609.
85. Braña M.F., Castellano J.M., Yunta M.J.R., *J. Heterocycl. Chem.* **1990** 27 1177.
86. Zhang M.Q., Haemers A., Vanden B.D., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1991** 28 673.
87. Zhang M.Q., Haemers A., Vanden B.D., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1991** 28 685.
88. Jolivet C., Rivalle C., Bisagni E., *Heterocycles* **1996** 43 995.
89. Burke T.R., Lim B., Marquez V.E., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1993** 36 425.
90. Richardson T.O., Shanbhag V.P., Adair K., Smith S., *J. Heterocycl. Chem.* **1998** 35 1301.
91. Sum P.E., Joseph J.P., Ziegler C.B., *et al.*, Патент США 4 940 710; *РЖХим.* **1991** 22O58П.
92. Esanu A., Патент США 4 914 110; *РЖХим.* **1991** 11O64П.
93. Патент Австрии 38 911; *РЖХим.* **1990** 22O107П.
94. Domagala J.M., Mich T.F., Sanchez J.P., Патент США 4 822 801; *РЖХим.* **1990** 16O129П.
95. Sebula C.R., Патент США 4 868 305; *РЖХим.* **1990** 16O128П.
96. Кодзи Х., Йосио Х., Кадзуо У., Заявка Японии 1-265 088; *РЖХим.* **1991** 4O112П.
97. Тацуюки О., Хидэо О., Кодзи А., *et al.*, Заявка Японии 2 288 864; *РЖХим.* **1992** 18O56П.

98. Hashimoto K., Okaichi Y., Nomi D., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1996** 44 642.
99. Tsuji K., Tsubouchi H., Ishikawa H., *Chem. Pharm. Bull.* **1995** 43 1678.
100. Ishikawa H., Tabusa F., Miyamoto H., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1989** 37 2103.
101. Ishikawa H., Uno T., Miyamoto H., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1990** 38 2459.
102. El-Subbagh H.I., Abadi A.H., Al-Khawad I.E., Al-Rashood K.A., *Arch. Pharm.* **1999** 332 19.
103. Sabnis R.W., Raugnekar D.W., *J. Heterocycl. Chem.* **1991** 28 1105.
104. Sabnis R.W., Rangnekar D.W., *J. Heterocycl. Chem.* **1992** 29 65.
105. Масадзуми Т., Ясухиро Н., Сэндзи С., Заявка Японии 1-250 380; *РЖХим.* **1991** 18О81П.
106. Masazumi T., Yasuhiro N., Senij S., Патент США 4 946 844; *РЖХим.* **1991** 21О57П.
107. Jsao H., Shohgo A., Mazazumi I., *et al.*, Патент США 4 985 557; *РЖХим* **1992** 15О105П.
108. Тосихиро Ф., Юкио С., Заявка Японии 1 228 974; *РЖХим.* **1991** 13О110П.
109. Stern R.M., Заявка Дании 159 778; *РЖХим.* **1991** 20О48П.
110. Исао Х., Йосиаки Т., Заявка Японии 2 138 281; *РЖХим.* **1992** 2О143П.
111. Leach C.A., Brown T.H., Ife R.J., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1995** 38 2748.
112. Milata V., Ilavský D., Chudik M., *et al.*, *Monatsh. Chem.* **1995** 126 1349.
113. Saloň J., Milata V., Prónayová N., Leško J., *Monatsh. Chem.* **2000** 131 293.
114. Milata V., Ilavský D., Coljer I., *et al.*, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1990** 55 1038.
115. Bobošik V., Milata V., Ilavský D., Coljer I., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1992** 57 397.
116. Зубков В.О., *Тези. доп. XIX Укр. конф. з орг. хімії*, Львів, 2001, с. 297.
117. Wissner A., Johnson B.D., Reich M.F., *et al.*, Патент США 6 002 008; *РЖХим.* **2000** 24О221П.
118. Marcos A., Pedregal C., Avendano C., *Tetrahedron* **1995** 51 1763.
119. Grandjean D., Dhimane H., Pommelet J.C., Chuche J., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1989** 5 657.
120. Domagala J.M., Mich T.F., Sanchez J.P., Патент США 4 822 801; *РЖХим.* **1990** 15О70П.
121. Forbes I.T., Johnson C.N., Jones G.E., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1990** 33 2640.
122. Adrio J., Carretero J.C., Garcia R.J.L., *et al.*, *Heterocycles* **1999** 51 1563.
123. Kazuteru Y., Nobuo S., Mikayo K., *et al.*, Патент США 4 864 023; *РЖХим.* **1990** 21О80П.
124. Hiraki U., Hisashi M., Hiroshi Y., Hitoshi T., Патент США 5 563 138; *РЖХим.* **1998** 24О129П.
125. Hiraki U., Hisashi M., Shinji A., Tatsuya O., Патент США 4 874 764; *РЖХим.* **1990** 23О48П.
126. Hradil P., *Acta Univ. Palack. Olomuc. Fac. Rerum. Natur. Chem.* **1995** 34 29; *РЖХим.* **1998** 6Ж204.
127. Heleyová K., Ilavský D., *Monatsh. Chem.* **1995** 126 1359.
128. Heleyová K., Ilavský D., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1997** 62 99.
129. Mendes E., Vernières J.C., Keane P.E., Bachy A., Заявка Франции 2 632 305; *РЖХим.* **1990** 15О40П.
130. Moinet-Hedin V., Tabka T., Gauduchon P., *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* **1993** 28 721.

131. Oh Y.S., Lee C.W., Chung Y.H., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1998** 35 541.
132. Oh Y.S., Cho S.H., *J. Heterocycl. Chem.* **1998** 35 17.
133. Domagala J.M., Suto M.J., Turner W.R., Патент США 5 175 356; *РЖХим.* **1994** 9068П.
134. Sanchez J.P., Bridges A.J., Bucsh R., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1992** 35 361.
135. Hagen S.E., Domagala J.M., Heifetz C.L., Johnson J., *J. Med. Chem.* **1991** 34 1155.
136. Domagala J.M., Bridges A.J., Culbertson T.P., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1991** 34 1142.
137. Culbertson T.P., Domagala J.M., Hagen S.E., Sanchez J.P., Патент США 5 081 254; *РЖХим.* **1993** 14073П.
138. Domagala J.M., Suto M.J., Turner W.R., Патент США 5 116 834; *РЖХим.* **1993** 15085П.
139. Hagen S.E., Domagala J.M., *J. Heterocycl. Chem.* **1990** 27 1609.
140. Renau T.E., Sanchez J.P., Domagala J.M., *J. Heterocycl. Chem.* **1996** 33 1407.
141. Bouzard D., Di Cesare P., Essiz M., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1992** 35 518.
142. Bouzard D., Di Cesare P., Essiz M., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1989** 32 537.
143. Guillou C.C., Remuzon P., Bouzard D., *et al.*, *Tetrahedron* **1998** 54 83.
144. Bouzard D., Di Cesare P., Essiz M., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1990** 33 1344.
145. Ledoussal B., Bouzard D., Coroneos E., *J. Med. Chem.* **1992** 35 198.
146. Xiao W., Krishnan R., Lin Y.-I., *et al.*, *Pharm. Sci.* **1989** 78 585; *РЖХим.* **1990** 3Ж504.
147. Moran D.B., Ziegler C.B., Dunne T.S., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1989** 32 1313.
148. Глушков Р.Г., Марченко Н.Б., Левшин И.Б., Дронова Л.Н., *Хим.-фарм. журн.* **1997** 31 48.
149. Глушков Р.Г., Марченко Н.Б., Левшин И.Б., *Хим.-фарм. журн.* **1997** 31 (5) 23.
150. Обанин Г.А., Фокин А.С., Бургарт Я.В. и др., *Изв. РАН, Сер. хим.* **2000** 1234.
151. Augeri D.J., Fray A.H., Kleinman E.F., *J. Heterocycl. Chem.* **1990** 27 1509.
152. Chu D.T.W., Nordeen C.W., Hardy D.J., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1991** 34 168.
153. Brighty K.E., Lowe J.A., McGuirk P.R., Заявка Междунар. РСТ 8 905 643; *РЖХим.* **1990** 50199П.
154. Brighty K.E., Lowe J.A., McGuirk P.R., Патент США 5 037 834; *РЖХим.* **1993** 6094П.
155. Ekhatov I.V., Huang C.C., *J. Labell. Compds. Radiopharm.* **1993** 33 869; *РЖХим.* **1994** 23Ж175.
156. Jürgens J., Schedletzky H., Heisig P., *et al.*, *Arch. Pharm.* **1996** 329 179.
157. Bartel S., Kleefeld G., Schulze T., *et al.*, Заявка ФРГ 4 303 657; *РЖХим.* **1995** 21055П.
158. Laborde E., Kiely J.S., Culbertson T.P., Lesheski L.E., *J. Med. Chem.* **1993** 36 1964.
159. Chen Y., Dai L., Yang B., Hong C., *J. Chem. Eng. Chin. Univ.* **1999** 13 368; *РЖХим.* **2000** 01Ж115.
160. Okada T., Tsuji T., Tsushima T., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1991** 28 1061.
161. Kuniyoshi M., Seigo S., Keiji H., Takayoshi I., Патент США 5 043 450; *РЖХим.* **1993** 1051П.
162. Iwata M., Патент США 5 073 556; *РЖХим.* **1993** 70141П.
163. Ивата М., Кимура Т., Фудзивара Й., Хаттори Т., Заявка Японии 37 261; *РЖХим.* **1993** 70142П.

164. Junichi M., Akira M., Masahiro F., *et al.*, Патент США 5 164 392; *РЖХим.* **1994** 5О114П.
165. McGuirk P.R., Jefson M.R., Mann D.D., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1992** 35 612.
166. Akira Y., Yoshiko N., Yoshihiro O., *et al.*, Патент США 5 998 436; *РЖХим.* **2000** 23О101П.
167. Weber A., Bouzard D., Essiz M., *et al.*, Патент США 4 965 273; *РЖХим.* **1992** 7О66П.
168. Petersen U., Schenke T., Krebs A., *et al.*, Заявка ФРГ 3 906 365; *РЖХим.* **1992** 3О153П.
169. Petersen U., Krebs A., Schenke T., *et al.*, Заявка ФРГ 4 120 646; *РЖХим.* **1994** 6О96П.
170. Минамида А., Фудзита М., Хиросэ Т. и др., Заявка Японии 228 157; *РЖХим.* **1991** 17О13П.
171. Кумаи С., Йосида Р., Мураками Й., Заявка Японии 2 131 453; *РЖХим.* **1991** 15О64П.
172. Domagala J.M., Hagen S.E., Kiely J.S., Патент США 4 920 120; *РЖХим.* **1991** 14О119П.
173. Ясуо И., Хидэо К., Эйити Э. и др., Заявка Японии 64-83 067; *РЖХим.* **1990** 13О40П.
174. Ивата М., Кимура Ф., Фудзивара Й., Кацубэ Т., Заявка Японии 63-198 664; *РЖХим.* **1990** 9О167П.
175. Culbertson T.P., Domagala J.M., Hagen S.E., Sanchez J.P., Патент США 4 929 613; *РЖХим.* **1991** 13О195П.
176. Hiraki U., Hisashi M., Shinji A., Tatsuya O., Патент США 4 855 292; *РЖХим.* **1991** 21О160П.
177. Масудзава К., Судзуэ С., Хираи К., Исидзаки Т., Заявка Японии 219 377; *РЖХим.* **1991** 18О175П.
178. McQuirk P.R., Заявка Междунар. РСТ 91/04 972; *РЖХим.* **1992** 13О144П.
179. Ито Я., Като Х., Эттю Э. и др., Заявка Японии 64-22 854; *РЖХим.* **1990** 5О198П.
180. Bridges A.J., Domagala J.M., Патент США 4 933 335; *РЖХим.* **1991** 23О113П.
181. Ивата М., Кимура Т., Иноуэ Т. и др., Заявка Японии 2 124 873; *РЖХим.* **1992** 11О132П.
182. Miao H., Cecchetti V., Tabarrini O., Fravolini A., *J. Heterocycl. Chem.* **2000** 37 297.
183. Миямото К., Катаока М., Накано Д. и др., Заявка Японии 649 992; *РЖХим.* **1990** 1О328П.
184. Lipunova G.N., Nosova E.V., Charushin V.N., *et al.*, *Mendeleev Commun.* **1998** (4) 131.

Циклизация пропаргильных соединений

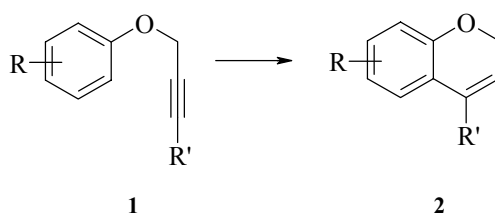
Ержанов К.Б., Курманкулов Н.Б., Батырбекова А.Б.

*Институт химических наук им. А.Б. Бектурова Министерства образования
и науки Республики Казахстан
480100, Алматы, ул. Ч. Валиханова, 106*

Пропаргильные соединения используют в синтезе различных гетероциклов с помощью реакций циклоприсоединения, диенового синтеза, циклизации и др. Этим вопросам посвящены монографии [1–3]. Настоящая статья обобщает данные по термической и каталитической (гидратационной) циклизации пропаргильных эфиров и аминов.

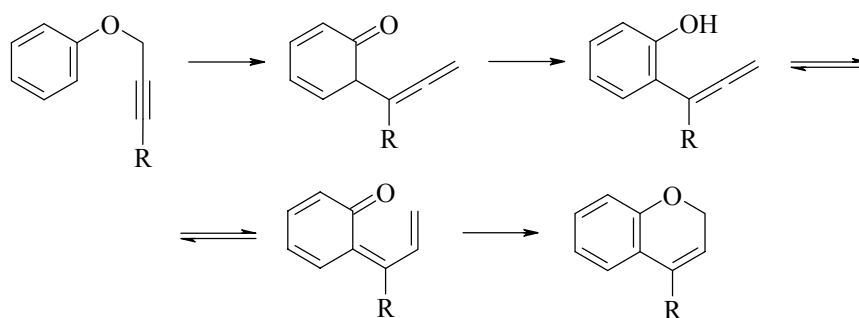
Пропаргильные эфиры фенолов **1** при нагревании в среде N,N-диалкиланилинов при температуре 220–250°C подвергаются перегруппировке Клайзена с образованием бензопиранов **2** [4, 5] (схема 1).

Схема 1



Вероятный механизм циклизации [6] представлен на схеме 2.

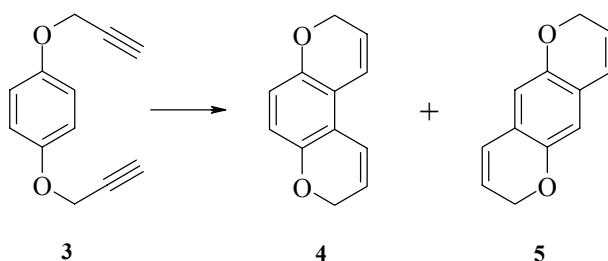
Схема 2



Протекание циклизации по такой схеме подтверждено на примере изучения химического поведения дипропаргильных эфиров [7, 8]. Показано, что кипячение 1,4-бис(2-пропинилокси)бензола **3** в N,N-диэтиланилине приводит к образованию

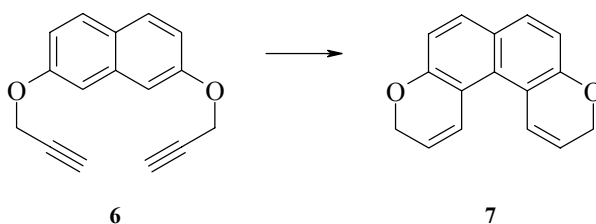
смеси бензо[1,2-*b*:4,3-*b'*]дипирана **4** и бензо[1,2-*b*:4,5-*b'*]дипирана **5** в соотношении 1 : 1 (схема 3).

Схема 3



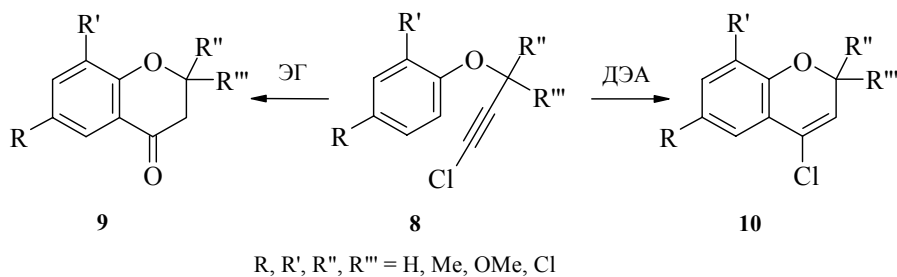
В этих условиях 2,7-бис(2-пропилинокси)нафталин **6** образует только одно соединение – нафто[2,1-*b*:7,8-*b'*]дипиран **7** (схема 4).

Схема 4



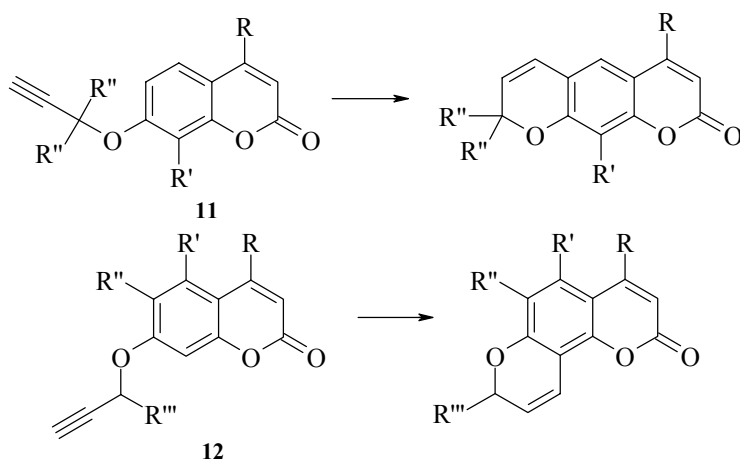
В работе [9] показано влияние заместителей и среды на протекание термической циклизации γ -хлорпропаргильных эфиров фенолов **8**. В зависимости от радикалов продолжительность реакции при 215°C меняется от 15 мин до 2 ч. Применение этиленгликоля (ЭГ) приводит к хроман-4-онам **9**, а в диэтиланилине (ДЭА) получают 4-хлорхромены **10** (схема 5).

Схема 5



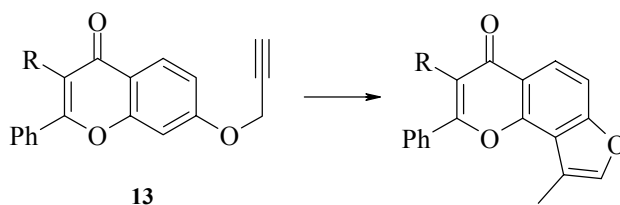
Термическая циклизация 4-*R*-8-*R'*-7-(1,1-*R''*₂-проп-2-инилокси)кумаринов **11** или 4-*R*-5-*R'*-6-*R''*-7-(1-*R'''*-проп-2-инилокси)кумаринов **12** открывает возможность синтеза соответствующих бензодипиран-2-онов [10] (схема 6).

Схема 6



В отличие от указанных кумаринов 7-(проп-2-инилокси)флавоны **13** при кипячении в диэтиланилине превращаются в фуро[2,3-*h*]флавоны [11] (схема 7).

Схема 7

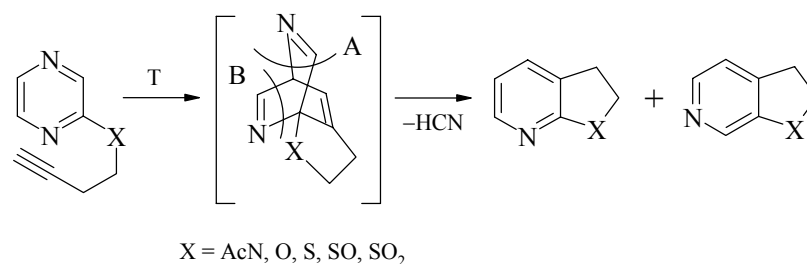


Некоторые бензодипиран-5-оны синтезированы кипячением 4-(4-*R*-бут-2-инилокси)кумаринов в хлорбензоле [12].

В ряде работ изучена возможность циклизации аза- или диазаароматических эфиров пропаргиловых спиртов как при нагревании, так и в присутствии кислотных катализаторов. В работе [13] показано, что пиразины, имеющие ω-алкиновый заместитель X-CH₂CH₂C≡CH, при нагревании в нитробензоле, *n*-бромтолуоле или кумоле вступают во внутримолекулярную реакцию Дильса–Альдера. Пиразины с электронодонорными заместителями X в боковой цепи в основном дают [с]-аннелированные пиридины, тогда как пиразины с электроноакцепторными группами X превращаются исключительно в [b]-аннелированные пиридины. Авторы предполагают, что реакция протекает через интермедиат, образующийся в результате [2+4]-циклоприсоединения с участием связи C≡C и фрагмента

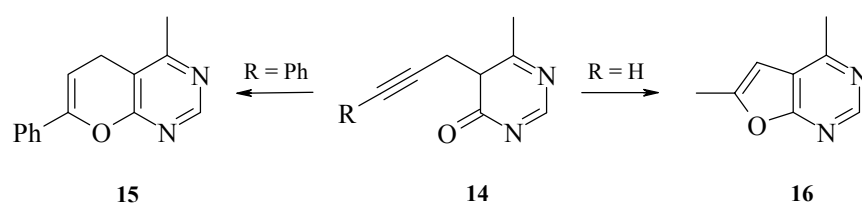
C(2)N(1)C(6)C(5) пиразинового цикла. Отщепление HC(3)N(4) (путь А) или HC(6)N(1) (путь В) приводит соответственно к [b]- и [c]-аннелированным продуктам (схема 8).

Схема 8



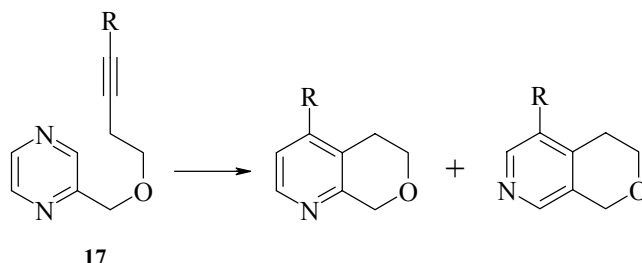
Влияние природы заместителей на строение продуктов циклизации изучено в работе [14]. Показано, что 5-(3-фенилпроп-2-инил)пиридин **14** ($R = \text{H}$) образует пиранопиридин **15**, в то время как 5-(бут-2-инил)пиридин **14** ($R = \text{Me}$) превращается в фуropyридин **16** (схема 9).

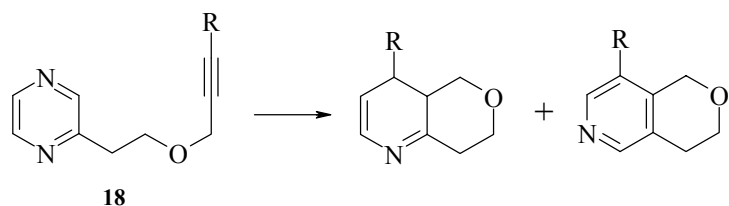
Схема 9



При изучении внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера пиразинов **17** и **18** (ундекан, 195°C), содержащих в положении 2 бутинилокси- или пропинилокси-группы, связанные с пиразиновым кольцом соответственно метиленовыми или этиленовыми фрагментами [15], установлено образование разнообразных по строению пиранопиридинов (схема 10).

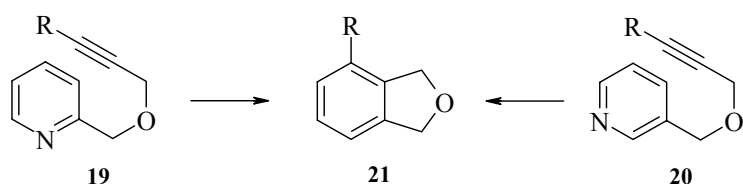
Схема 10





Пример внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера, приводящей к превращению пиридиновых оснований в ароматическое соединение, дан в работе [16]. Было установлено, что пропаргиловые эфиры 2- или 3-(гидроксиметил)пиридинов **19**, **20** при нагревании в ундекане образуют 1,3-дигидроизобензофуран **21** (схема 11).

Схема 11

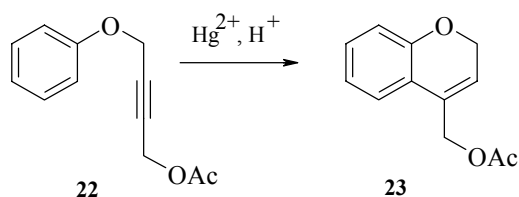


Наличие триметилсилильной или триметилгермильной групп значительно повышает выход дигидроизобензофуранов.

Известно мало примеров проведения циклизации феноксипропинов в присутствии солей ртути. Установлено, что в условиях гидратации тройной связи по Кучерову C_{sp} -ацетоксиметилзамещенный пропаргиловый эфир **22** образует 4-ацетоксиметил- Δ^3 -хромен **23** [17] (схема 12).

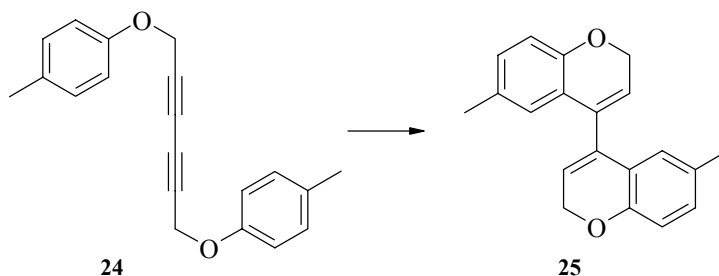
Фенилпропаргиловый эфир в этих условиях превращается в феноксиацетилен.

Схема 12



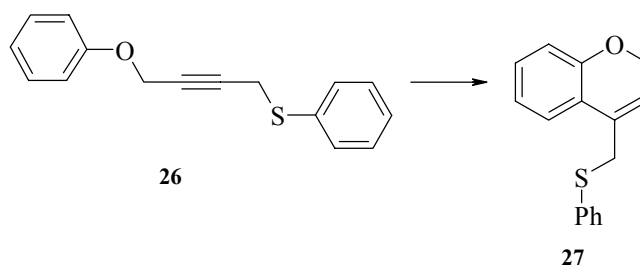
При действии красного оксида ртути в уксусной кислоте на 1,6-ди(4-метилфенокси)-2,4-гексадин **24** образуется 6,6'-диметил-4,4'-бихромен **25** [18] (схема 13).

Схема 13



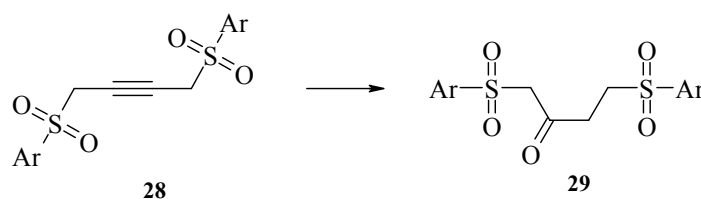
При циклизации 1-фенокси-4-(фенилтио)бут-2-ина **26** в присутствии красного оксида ртути в уксусной кислоте получен 4-(фенилтиометил)хромен **27**, а не изомерный тioxромен [19, 20] (схема 14).

Схема 14



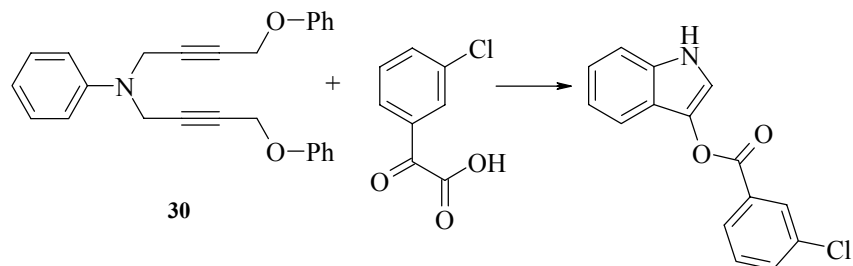
Если вместо уксусной кислоты применяют надуксусную кислоту, то образуется 4-(арилсульфометил)хромен. В этих же условиях 1,4-бис(арилсульфо)бут-2-ины **28** не превращаются в продукты циклизации, а образуют продукты нормальной гидратации тройной связи – кетоны **29** (схема 15).

Схема 15



Пример, показывающий влияние гетероатома на строение продуктов циклизации N,N-ди(4-фенокси-2-бутинил)анилина **30**, приведен в работе [21] (схема 16).

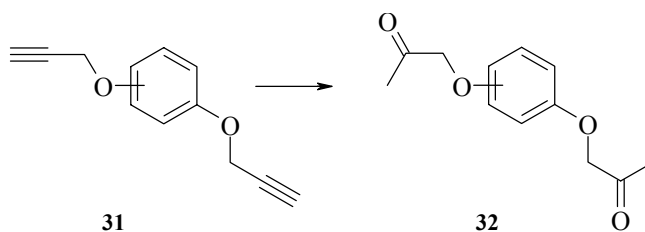
Схема 16



Показано, что 1,4-ди(фенокси)бут-2-ин в среде уксусной кислоты с участием сульфата ртути или оксида ртути превращается в бензопиран [22].

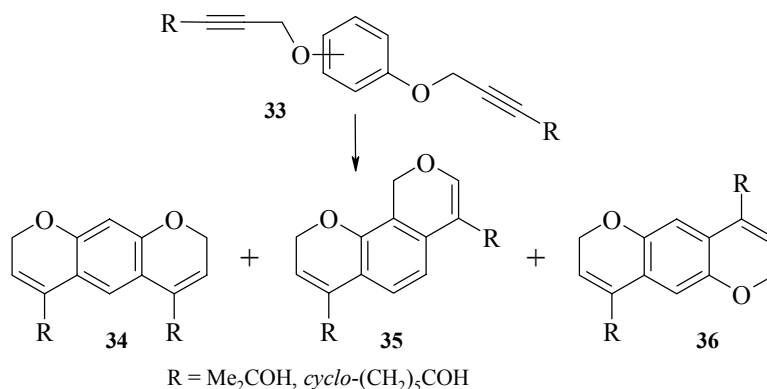
При нагревании *o*-, *m*- и *p*-ди(пропилилокси)бензолов **31** в среде разбавленной серной кислоты в присутствии сульфата ртути образуются соответствующие кетоны **32** [23] (схема 17).

Схема 17



Этот результат также был подтвержден авторами [24, 25]. Для установления влияния третичной спиртовой группы на направленность процесса гидратации исследовано поведение гликолей **33**, полученных по реакции Фаворского взаимодействием *o*-, *m*- и *p*-ди(пропилилокси)бензолов с ацетоном и циклогексаноном. В отличие от дипропаргиловых эфиров соответствующие гликоли в условиях реакции Кучерова подвергаются циклизации и вместо кетонов образуются высокоплавкие кристаллические продукты – бензодипираны **34–36** (схема 18).

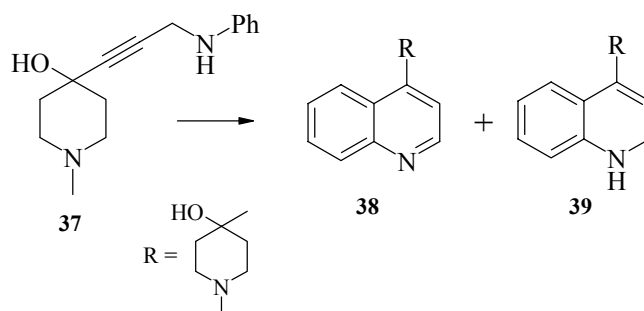
Схема 18



Гидратация исходных пропаргиловых эфиров в нормальные продукты присоединения воды по тройной связи и циклизация ди(пропинилокси)бензолсодержащих гликолей в этих условиях в производные бензодипиранов являются следствием влияния третичной спиртовой группы на направленность процессов, протекающих под действием ионов ртути в разбавленных растворах серной кислоты. В работе приведен механизм циклизации гликолей.

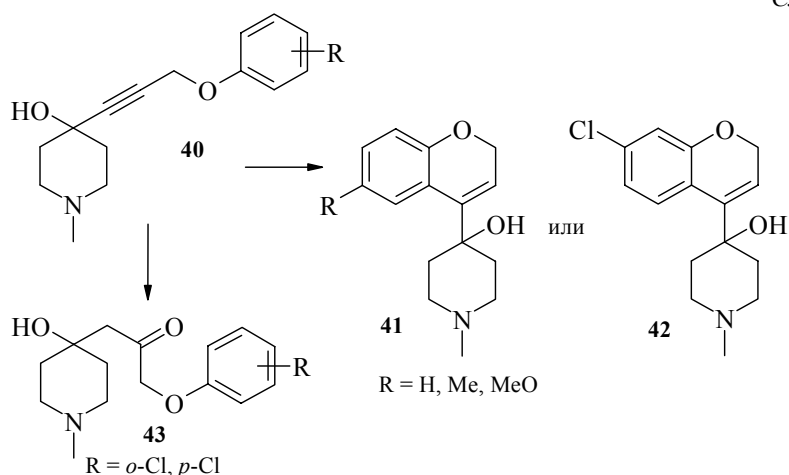
В работах [26, 27] установлено, что 1-метил-4-(3-анилинопропинил-1)пиперидол-4 **37** при нагревании в серной кислоте в присутствии каталитических количеств сульфата ртути циклизуется с образованием новых труднодоступных производных хинолина **38** и 1,2-дигидрохинолина **39** (схема 19).

Схема 19



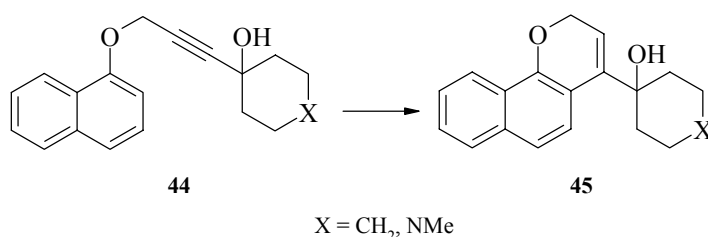
Синтезу некоторых замещенных арилоксипропинилпиперидолов и установлению влияния природы заместителя в фенильном радикале на строение продуктов гидратации по Кучерову посвящена работа [28]. (Арилоксипропинил)пиперидолы **40** с электронодонорными заместителями в *para*-положении фенильной группы и (*m*-хлорфенокси)пропинилпиперидол в условиях гидратации по Кучерову образуют продукты циклизации – бензо[1,2-*b*]пираны **41**, **42**. Пиперидолы с атомом хлора в *o*- или *n*-положении арильной группы образуют арилоксикетолы **43**, которые при нагревании подвергаются гидролизу с потерей арилоксигруппы (схема 20).

Схема 20



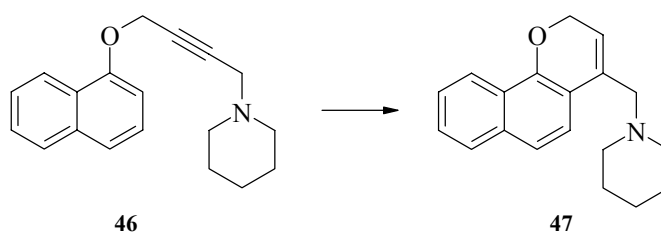
Аналогичные результаты были получены при изучении гидратации нафтокси-пропиниловых спиртов и аминов [29]. Нагревание при 60°C нафтоксипропинил-циклогексанола **44** ($X = CH_2$) и -1-метилпиперида **44** ($X = NMe$) в 7% серной кислоте в присутствии каталитических количеств сульфата ртути приводит к образованию замещенных нафтопиранов **45** (схема 21).

Схема 21



Гидратация в этих же условиях 1-нафтокси-4-пиперидинобут-2-ина **46** приводит также к циклизации с образованием нафтопирана **47**, содержащего в 4 положении пиперидилметиленовый фрагмент (схема 22).

Схема 22



Таким образом, многолетние исследования гидратации ацетиленсодержащих спиртов и аминов показывают, что наряду с термической циклизацией разработанные нами методы каталитической циклогидратации открывают принципиальные возможности для построения кислород- и азотсодержащих гетероциклов. Планомерное изучение влияния температуры, концентрации кислоты и природы заместителей на превращения ацетиленовых спиртов и аминов позволило выявить ряд закономерностей направленности реакции (в сторону присоединения воды или с образованием гетероциклов).

Литература

1. Химия ацетиленовых соединений, под ред. Вийе Г.Г., М.: Химия, 1973.
2. Успехи химии ацетиленовых соединений, под ред. Вийе Г.Г., М.: Химия, 1973.

3. Караев С.Ф., Гараева Ш.В., Мамедов Ф.В., *Химия гетероатомных пропаргильных соединений*, М.: Химия, 1993.
4. Thyagarajan B.S., Balasubramanian K.K., Rao R.B., *Tetrahedron Lett.* **1963** 21 1393.
5. Thyagarajan B.S., Balasubramanian K.K., Rao R.B., *Tetrahedron* **1965** (21) 2289.
6. Zsindely J., Schmid H., *Helv. Chim. Acta* **1968** 51 (7) 1510.
7. Majumdar K.S., Balasubramanian K.K., Rao R.B., *J. Heterocycl. Chem.* **1973** 10 (2) 159.
8. Balasubramanian K.K., Venugopalan B., *Tetrahedron Lett.* **1973** 29 2707.
9. Ariamala G., Balasubramanian K.H., *Tetrahedron Lett.* **1988** 29 (28) 3487.
10. Rodighiero P., Manzini P., Pastorini C., et al., *Tetrahedron* **1987** 24 (2) 485.
11. Prasunamba P.L., Srimannarayana G., *Indian J. Chem., Sect. B* **1989** 28 (1) 71.
12. Majumdar K.S., Das D.P., Khan A.T., *Synth. Commun.* **1988** 18 (16–17) 2027.
13. De Bie D.A., Ostrowicz A., Geurtsen G., Van der Plas H.C., *Tetrahedron* **1988** 44 (10) 2977.
14. Cshulte K.E., Reisch J., Mock A., Kander K.H., *Arch. Pharm.* **1963** 296 235.
15. Biedrzycki M., De Bie D.A., Van der Plas H.C., *Tetrahedron Lett.* **1989** 45 (19) 6211.
16. Biedrzycki M., De Bie D.A., Van der Plas H.C., *Tetrahedron Lett.* **1990** 46 (2) 607.
17. Караев С.Ф., Гараева Ш.В., Сладков А.М., *Успехи химии* **1984** 53 (5) 853.
18. Balasubramanian K.K., Reddy K.V., Nagarajan R.A., *Tetrahedron Lett.* **1973** 50 5003.
19. Viola A., Collins J.J., Fillipp N., *Tetrahedron Lett.* **1981** 37 (22) 3765.
20. Thyagarajan B.S., Majumdar K.C., Bates D.K., *J. Heterocycl. Chem.* **1975** 12 (1) 59.
21. Thyagarajan B.S., Majumdar K.C., *J. Heterocycl. Chem.* **1975** 12 (1) 43.
22. Majumdar K.C., Thyagarajan B.S., *J. Heterocycl. Chem.* **1972** 9 (3) 489.
23. Фаворский А.Е., Скосаревский М.П., *Избр. тр. А.Е. Фаворского*, М.: АН СССР, 1961, с. 215.
24. Ержанов К.Б., Садыков Т., Пралиев С.Д., *ЖОрХ* **1983** 19 (12) 2627.
25. Садыков Т., Ержанов К.Б., Басымбеков М.Б., Пралиев С.Д., *Изв. АН КазССР, Сер. хим.* **1988** (1) 63.
26. Садыков Т., Колхосова С.С., Басымбеков М.Б., Ержанов К.Б., *ХТС* **1985** (4) 563.
27. Ержанов К.Б., Колхосова С.С., Садыков Т., *ЖОрХ* **1989** 25 (8) 1729.
28. Басымбеков М.Б., Садыков Т.С., Адильбеков С.Т. и др., *Изв. АН РК, Сер. хим.* **1992** (4) 50.
29. Курманкулов Н.Б., *Дисс. канд. хим. наук*, Алматы, 1998.

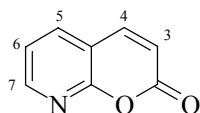
Химия азакумаринов

Журавель И.А.¹, Карасёв А.А.², Коваленко С.Н.¹, Черных В.П.¹

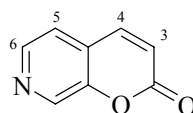
¹Национальная фармацевтическая академия Украины
61002, Харьков, ул. Пушкинская, 53

²НИИ химии Харьковского Национального университета им. В.Н. Каразина
61077, Харьков, пл. Свободы, 4

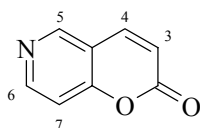
Кумарины (2*H*-1-бензопираноны, 2*H*-хромен-2-оны), в которых одна или несколько СН-групп замещены на атомы азота, называют азакумарины. К этому классу соединений относятся и 2*H*-1,3-, и 2*H*-1,4-бензоксазин-2-оны (3- и 4-азакумарины), однако в настоящем обзоре мы остановимся лишь на 2*H*-пиран-2-онах, гетероаннелированных по связи С(5)-С(6) с шестичленными азотсодержащими гетероциклами. На сегодня химия азакумаринов фактически представлена структурами семи типов:



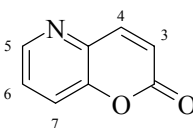
2*H*-пирано[2,3-*b*]пиридин-2-он



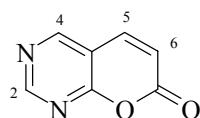
2*H*-пирано[2,3-*c*]пиридин-2-он



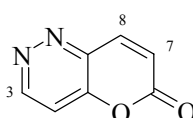
2*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-2-он



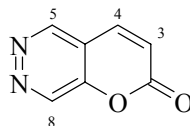
2*H*-пирано[3,2-*b*]пиридин-2-он



7*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-7-он



6*H*-пирано[3,2-*c*]пиридазин-6-он



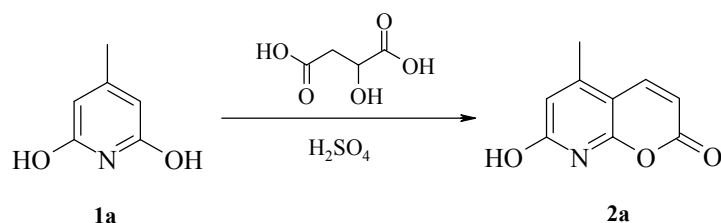
2*H*-пирано[2,3-*d*]пиридазин-2-он

Для синтеза азакумаринов, как правило, применимы способы получения кумаринов, однако основной характер исходных соединений в большинстве случаев требует внесения корректив в методики синтеза.

Реакция Пехмана

Наиболее широко в синтезе азааналогов кумаринов используются различные модификации реакции Пехмана. Взаимодействие гидроксипроизводных шестичленных азотсодержащих гетероциклов с яблочной кислотой или с эфирами β -кетокислот в присутствии катализаторов позволяет получать азакумарины с алкильными и арильными заместителями в положениях 3 и 4 пиранонового фрагмента. Первый представитель азакумаринов – 7-гидрокси-5-метил-8-азакумарин **2a** – был синтезирован в 1934 году [1] взаимодействием 2,6-дигидрокси-4-метилпиридина **1a** и яблочной кислоты в присутствии концентрированной H_2SO_4 при $100^\circ C$ (схема 1).

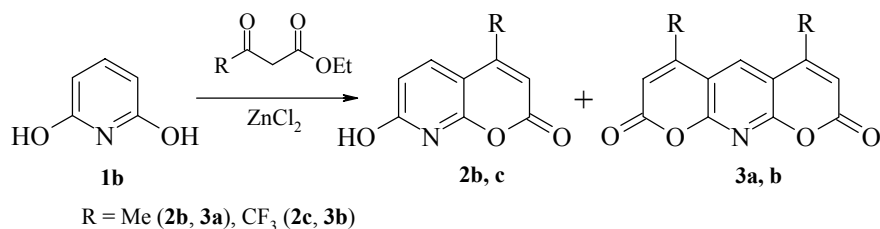
Схема 1



Аналогично из 2,6-дигидроксипиридина **1b** получен 7-гидрокси-8-азакумарин **2b**, хотя и с низким выходом – 8% [2]. Попытки провести реакцию сульфатов 2-гидрокси- и 2,6-дигидроксипиридина с ацетоуксусным эфиром в присутствии концентрированной H_2SO_4 или $ZnCl_2$ оказались безуспешными. Такой результат автор [2] объясняет возможностью разложения солей при температуре выше $100^\circ C$ или же образованием стабильных комплексов пиридинов с катализатором. По мнению Моффетта [3], в условиях реакции Пехмана происходит протонирование пиридинового азота, что существенно снижает реакционную способность субстрата в реакциях электрофильного замещения.

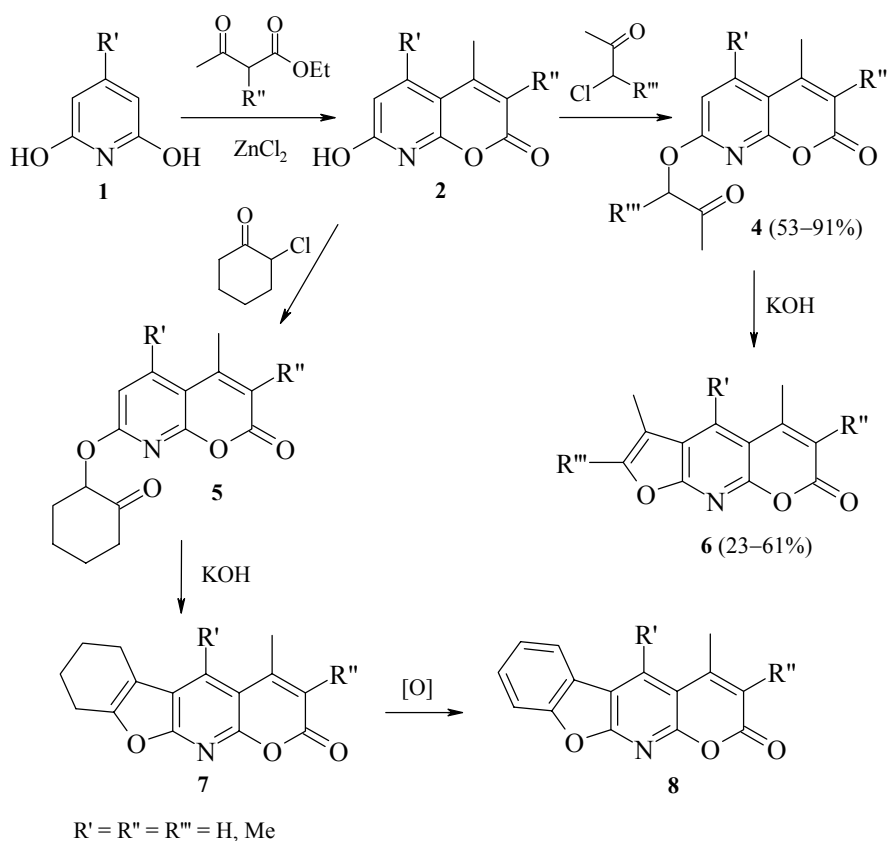
При проведении реакции 2,6-дигидроксипиридина **1b** с ацетоуксусным эфиром установлено, что кроме азакумарина **2b** (15%) образуется незначительное количество продукта бисприсоединения – 4,6-диметил-2,8-диоксо-2*H*,8*H*-10-азабензо[1,2-*b*:5,4-*b'*]дипирана **3a**. Соответствующее 4,6-бис(трифторметил)замещенное **3b** становится основным продуктом реакции (50%) в случае использования трифторацетоуксусного эфира [4] (схема 2).

Схема 2



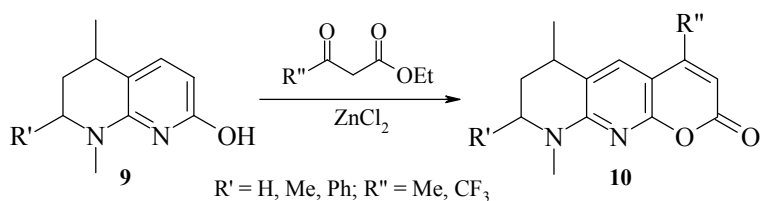
7-Гидрокси-8-азакумарины типа **2**, полученные конденсацией 2,6-дигидрокси-пиридина **1b** и 2,6-дигидрокси-4-метилпиридина **1a** с ацетоуксусным и метилацетоуксусным эфирами при нагревании в присутствии ZnCl₂, далее после превращения в кетоэфиры **4**, **5** были использованы в синтезе азапсораленов **6–8** [5, 6] (схема 3).

Схема 3



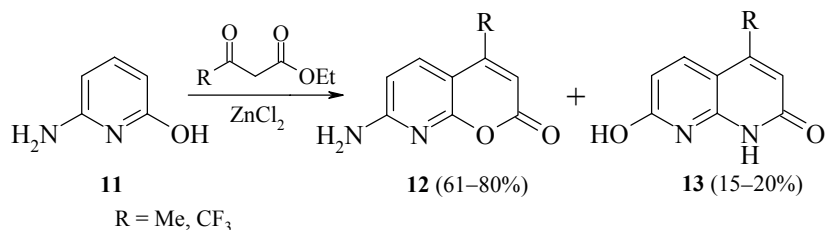
Взаимодействием замещенных 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридинов **9** с эфирами ацетоуксусной и трифторацетоуксусной кислот получены замещенные 2-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-2*H*-пирано[2,3-*b*][1,8]нафтиридины **10** (11–95%) [7] (схема 4).

Схема 4



Из 2-алкиламино-, 2-диалкиламино- и 2-морфолино-6-гидроксипиридинов по реакции Пехмана получен ряд 8-азакумаринов. В случае 2-амино-6-гидрокси-пиридинов со свободной аминогруппой **11** образуется смесь азакумаринов **12** и нафтиридинов **13** [4] (схема 5).

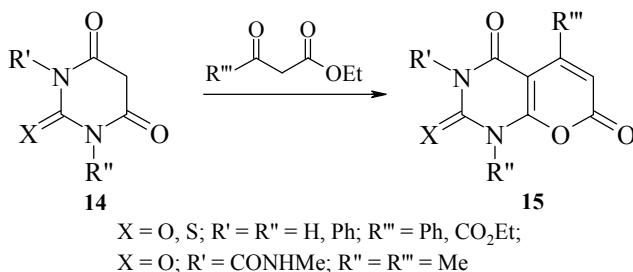
Схема 5



Защита аминогруппы действием этилхлорформиата позволяет получать конечный продукт **12** с выходом 63% без примеси изомера **13** [4]. 7-Амино-8-азакумарины **10**, **12** предложено использовать в качестве флуоресцентных красителей для электролюминесцентных элементов [8].

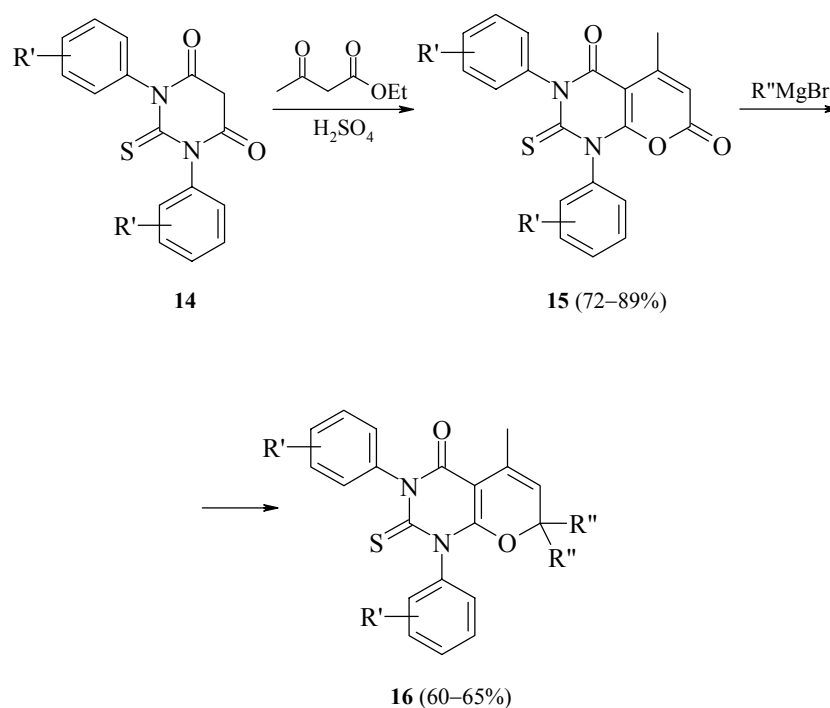
При нагревании производных барбитуровой и тиобарбитуровой кислоты **14** с ацетоуксусным эфиром [9], бензоилуксусным эфиром и диэтиловым эфиром 2-кетоянтарной кислоты [10] получен ряд 2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4,7(1*H*, 3*H*)-трионов **15** (схема 6).

Схема 6



Конденсация 1,3-диарилтиобарбитуровых кислот **14** с ацетоуксусным эфиром приводит к 1,3-диарил-1,2,3,4-тетрагидро-5-метил-4,7-диоксо-2-тиоксо-7*H*-пирано-[2,3-*d*]пиримидинам **15**, обработкой которых реактивами Гриньяра были получены 7,7-диалкилзамещенные **16**, проявляющие антибактериальную и противогрибковую активность [11, 12] (схема 7).

Схема 7

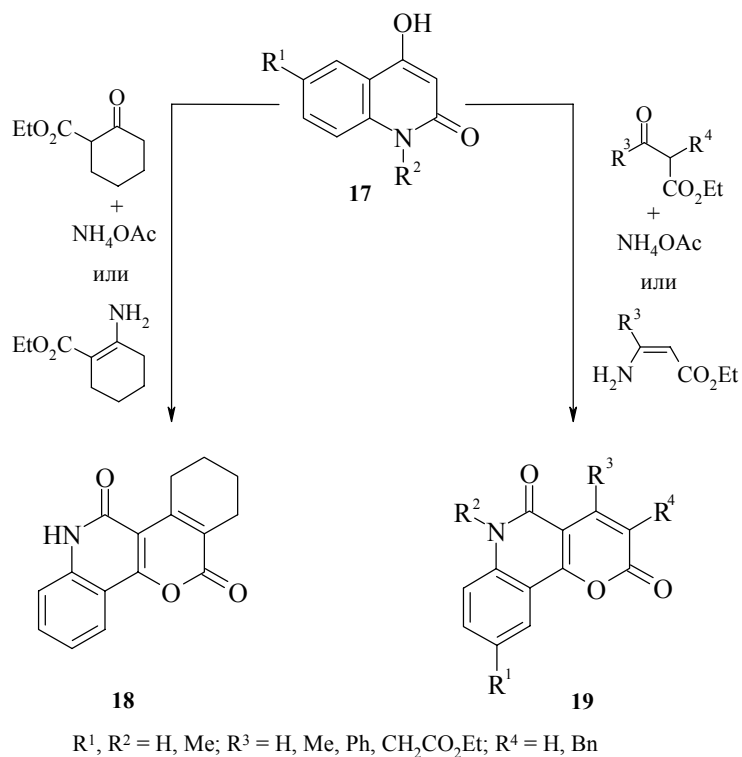


R' = H, 2-Me, 3-Me, 2-Cl, 3-Cl, 4-Cl, 2-OMe, 3-OMe, 4-OMe; R'' = Me, Et

Модификация Каппе–Майера

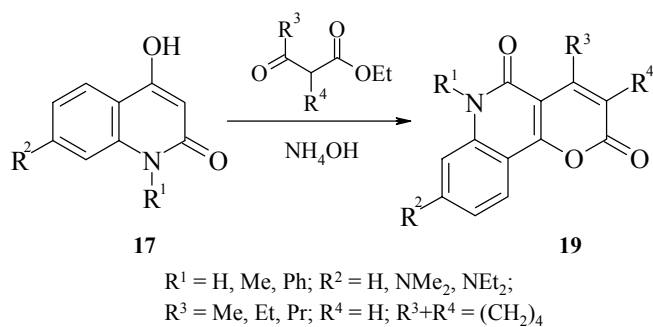
На примере превращения 4-гидроксихинолин-2(1*H*)-онов **17** в тетрациклические и трициклические 6-азакумарины **18** и **19** предложена модификация реакции Пехмана с использованием как эфиров β-кетокислот и ацетата аммония, так и готовых енаминов: эфиров β-аминокротоновой, β-диметиламиноакриловой или 2-аминоциклогексен-1-карбоновой кислот [13, 14, 15] (схема 8).

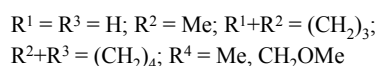
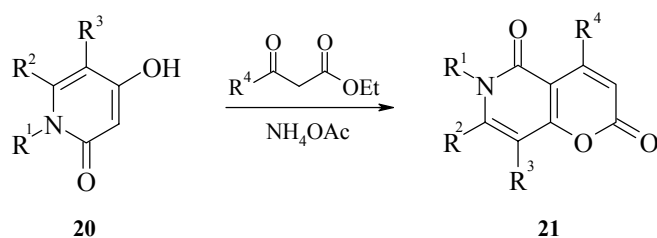
Схема 8



Замещенные 2-пиридоны **20** и 2-хинолоны типа **17** были использованы для получения новых конденсированных гетероциклических систем **19**, **21** – производных 6-азакумарина, обладающих интенсивной флуоресценцией [16] (схема 9).

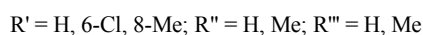
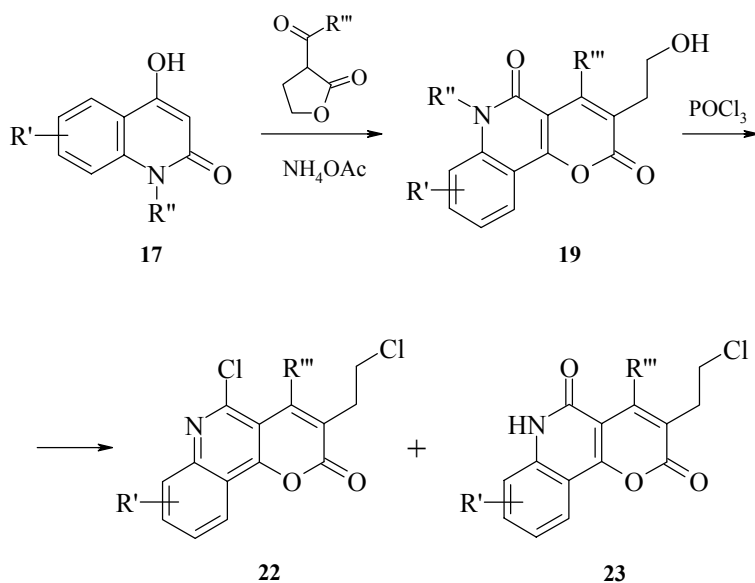
Схема 9





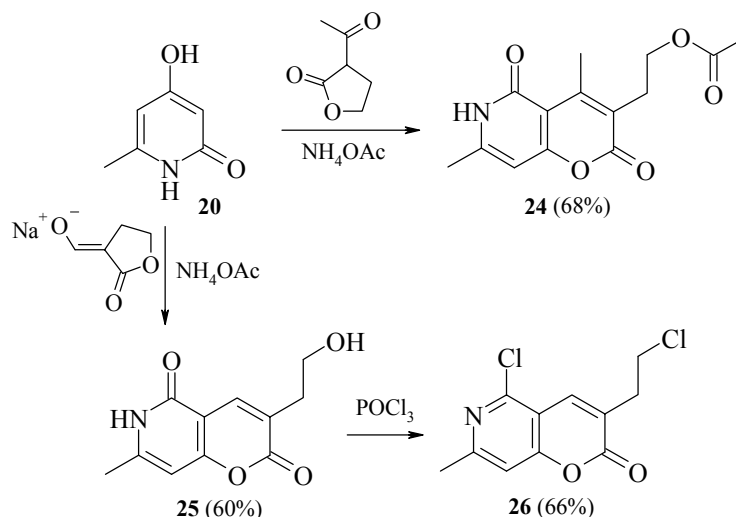
Реакцией 4-гидрокси-2(1*H*)хинолонов **17** с циклическими β-кетозэфирами – α-ацетилбутиролактоном или α-формилбутиролактоном – в присутствии ацетата аммония с выходами 70–85% синтезированы пирано[3,2-*c*]хинолин-2,5(6*H*)-дионы **19**, из которых при действии хлорокиси фосфора получены дихлорпроизводные **22** или смесь продуктов **22** и **23**, разделяемая хроматографически [17] (схема 10).

Схема 10



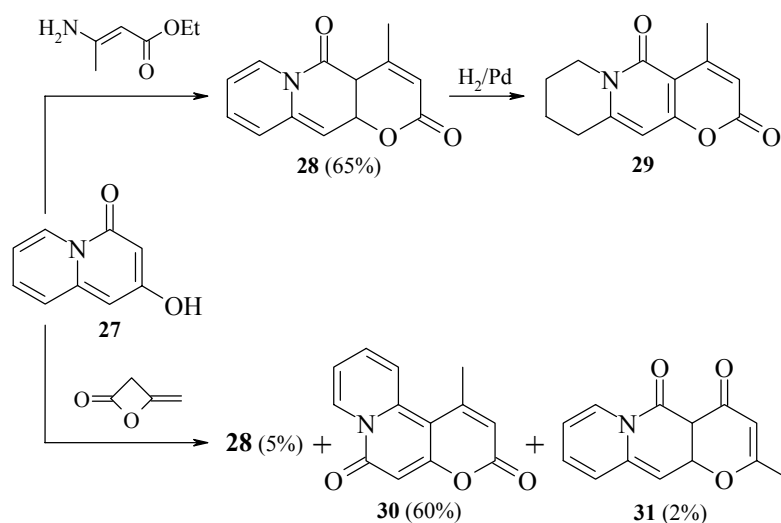
Аналогичные превращения в 6-азакумарины **24–26** описаны и для 6-метил-4-гидрокси-2(1*H*)пиридона типа **20** [17] (схема 11).

Схема 11



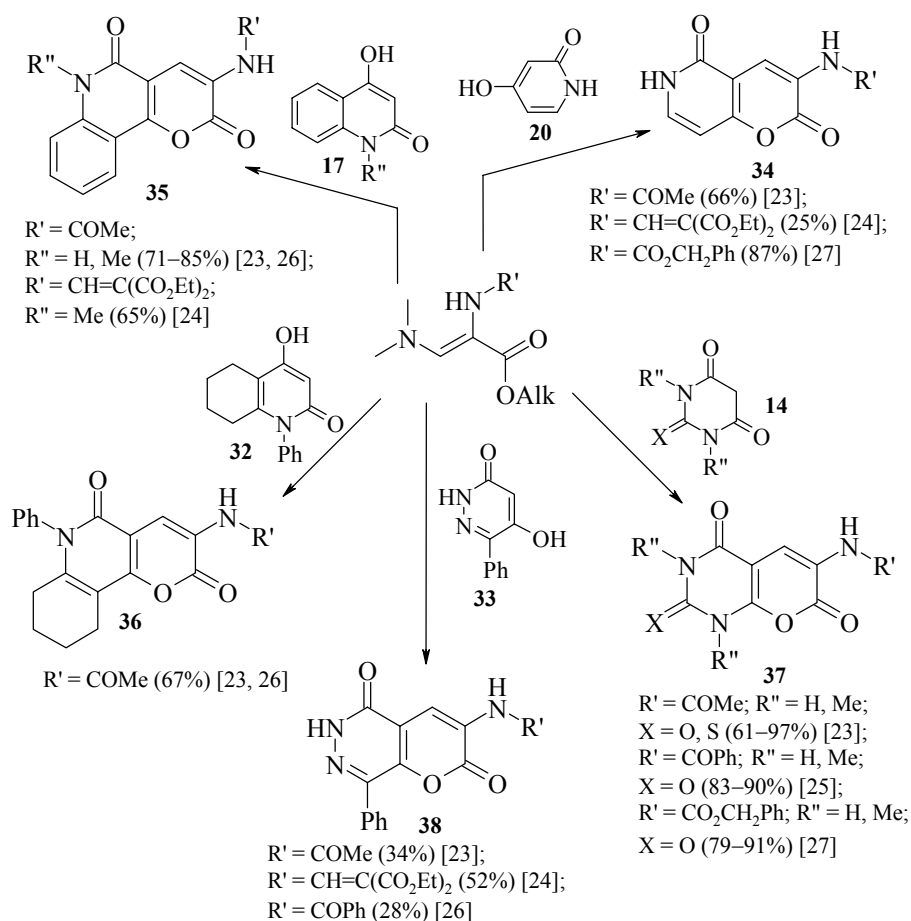
Взаимодействие 2-гидрокси-4*H*-хинолизин-4-она **27** с этиловым эфиром β -аминокротоновой кислоты приводит к линейно аннелированному 4-метил-2,5-диоксо-2*H*,5*H*-пирано[2,3-*b*]хинолизину **28**, который при каталитическом восстановлении превращается в 7,8,9,10-тетрагидропроизводное **29** (82%) [18]. Хинолизин **28** также образуется в качестве побочного продукта в реакции соединения **27** с дикетеном, основным продуктом которой является 1-метил-3,6-диоксо-3*H*,6*H*-пирано-[3,2-*a*]хинолизин **30**, а в качестве незначительной примеси образуется изомерная [2,3-*b*]-аннелированная система **31** (схема 12).

Схема 12



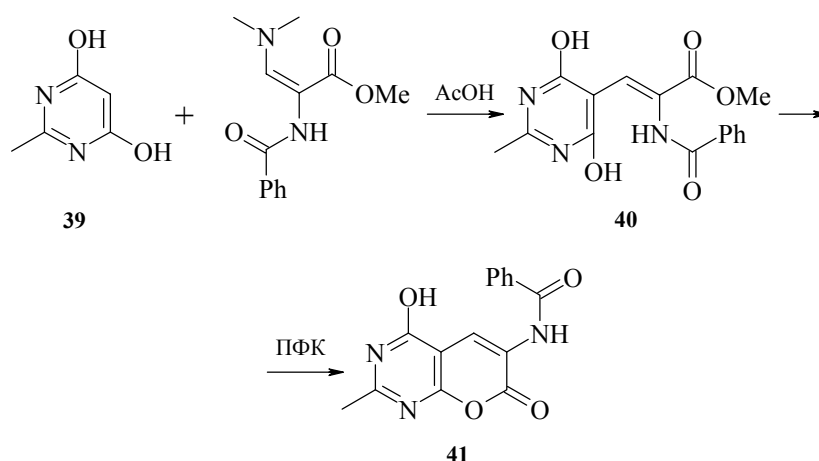
Вместо эфиров β -кетокислот в реакции Пехмана можно использовать формил-производные СН-кислот или такие их синтетические эквиваленты, как этоксиметиленмалононитрил [19], эфиры этоксиметиленмалоновой [20], этоксиметиленциануксусной [21] и N,N-диметиламинометилмалоновой кислот [22]. Взаимодействием 4-гидроксипиридин-2(1*H*)-онов **20**, N-замещенных 4-гидроксихинолин-2(1*H*)-онов **17** и их 5,6,7,8-тетрагидропроизводных **32**, производных барбитуровых и тиобарбитуровых кислот **14**, 5-гидрокси-6-фенилпиридазин-3(2*H*)-она **33** с (Z)-2-ацетиламино-3-диметиламино- [23], (Z)-2-[(2,2-бис-этоксикарбонил)винил]амино- [24], 2-бензоиламино-3-диметиламино- [25, 26] и (2-бензилоксикарбонил)амино-3-диметиламиноакриловой кислотами [27] получены 3-N-замещенные 2*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-2,5-дионы **34**, 2*H*-пирано[3,2-*c*]хинолин-2,5-дионы **35**, **36**, 7*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-7-оны **37**, 2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,5-дионы **38** (схема 13). Конденсацию проводят в уксусной кислоте или без растворителя при нагревании реагентов в течение 1–2 ч.

Схема 13



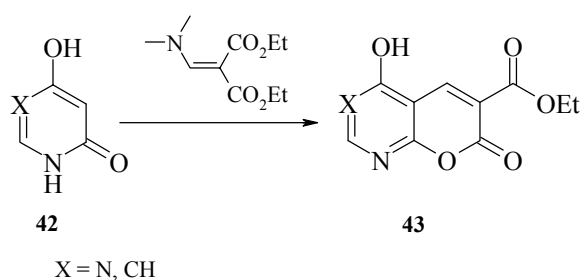
4,6-Дигидрокси-2-метилпиримидин **39** в этой реакции менее активен, чем производные барбитуровой кислоты [28]. Кроме того, при его взаимодействии с 2-бензоиламино-3-диметиламиноакриловой кислотой удалось выделить нециклический интермедиат **40** (57%), который при нагревании с полифосфорной кислотой циклизуется в производное 2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидина **41** (71%) (схема 14).

Схема 14



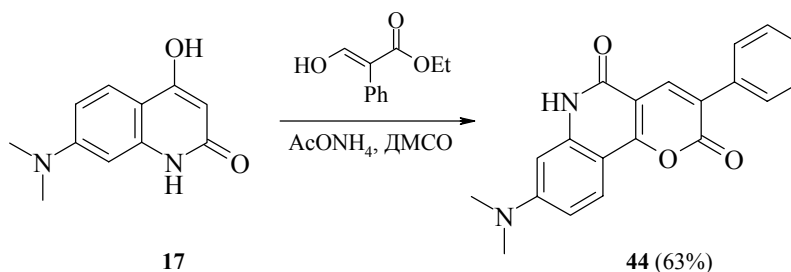
Диэтиловый эфир *N,N*-диметиламинотетракарбоновой кислоты при нагревании в течение 3 часов в уксусной кислоте с урацилом (**42**, X = N) или с 4-гидроксипиридин-2(2*H*)-оном (**42**, X = CH) образует соответствующие азакумарины **43** с выходами 53% (X = N) и 94% (X = CH) [22] (схема 15).

Схема 15



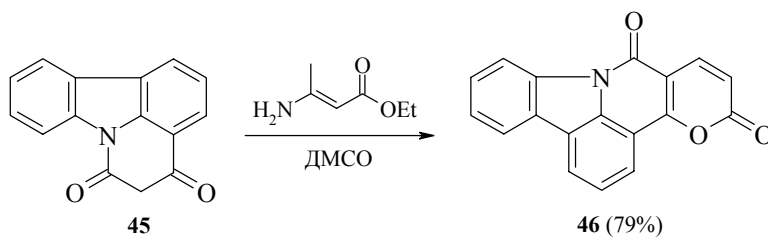
В реакции 4-гидрокси-7-*N,N*-диметиламинохинолин-2(1*H*)-она **17** с эфиром 2-фенилакриловой кислоты получен 8-(*N,N*-диметиламино)-3-фенил-2*H*-пирано-[3,2-*c*]хинолин-2,5(6*H*)-дион **44**, обладающий интенсивной флуоресценцией (λ_{max} 515 нм) [16] (схема 16).

Схема 16



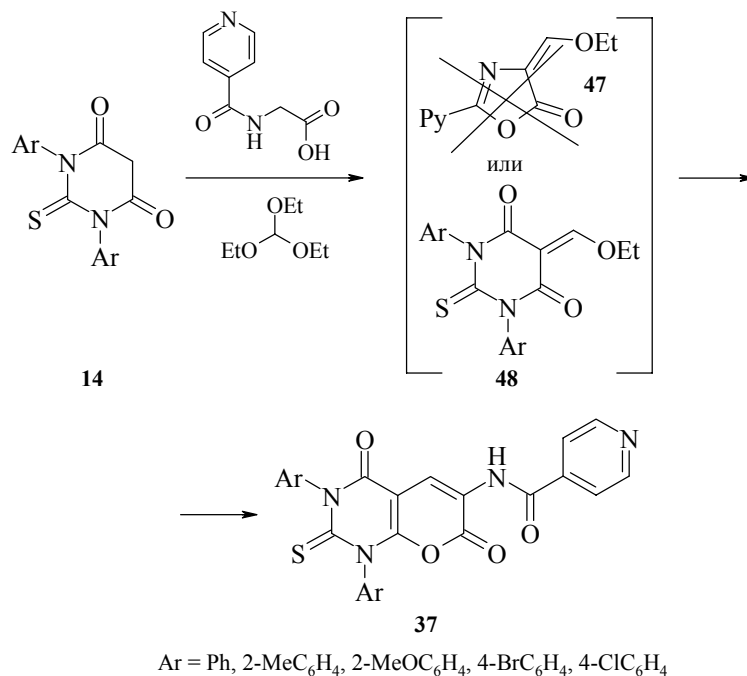
При термической конденсации карбазола **45** с эфиром β -аминокротоновой кислоты получен 4-метил-5-оксо-5*H*-пирано[2,3-*e*]пиrido[3,2,1-*jk*]карбазол **46** (λ_{max} 432 нм) [16], который обладает свойствами оптического отбеливателя (схема 17).

Схема 17



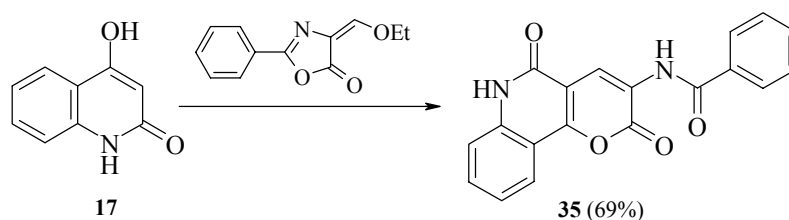
Предложен удобный синтез 2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4,7-(1*H*,3*H*)-трионов **37** (14–85%) трехкомпонентной конденсацией производных барбитуровой кислоты **14**, *N*-ацилглицинов и *C*₁-синтонов (триэтилортоформиата, диэтоксиметилацетата или диметилацетата *N,N*-диметилформамида) в уксусном ангидриде [29, 30, 31]. На примере реакции 1,3-диарилтиобарбитуровой кислоты с гиппуровой кислотой и триэтилортоформиатом изучен механизм процесса и рассмотрены возможные его каналы. По первому из них гиппуровая кислота дает с ортоэфиром 4-этоксиметилен-2-фенил-5(4*H*)оксазолон **47**, который затем взаимодействует с производными барбитуровой кислоты **14**, образуя конечный продукт **37**. По второму варианту вначале образуются 5-формилпроизводные барбитуровой кислоты **48**, а затем происходит циклоконденсация с гиппуровой кислотой. Установлено, что реализуется второй путь [32] (схема 18).

Схема 18



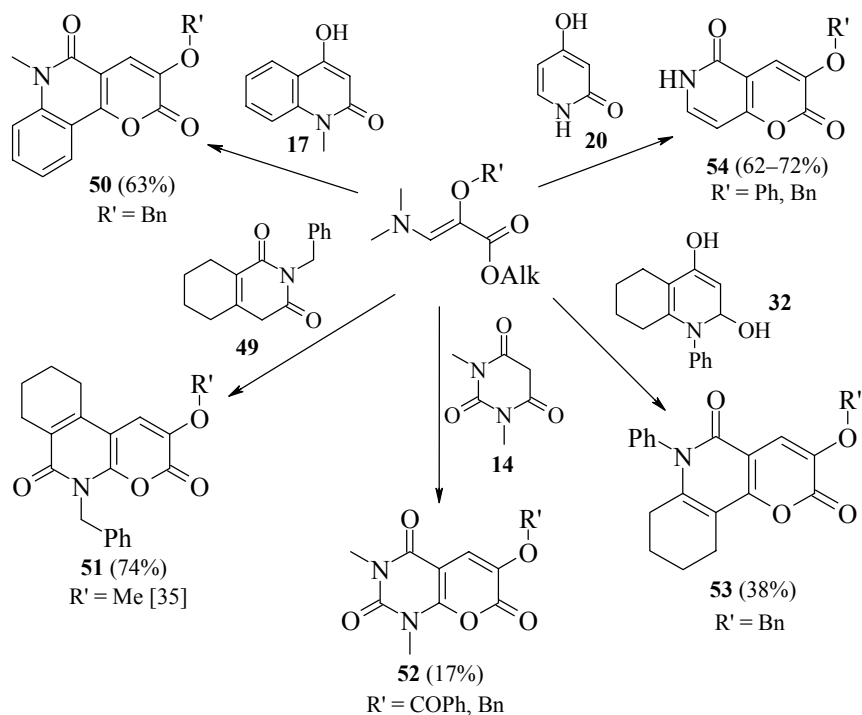
Однако, другими авторами сообщается о проведении реакции барбитуровой и 1,3-диметилбарбитуровой кислот с 4-этоксиметил-2-фенил-5(4*H*)-оксазолоном с получением 2*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4,7-(1*H*,3*H*)-трионов [33]. Реакция протекает как в кислой среде (кипячение в уксусной кислоте), так и в основных растворителях (смесь этанола и триэтиламина при комнатной температуре или смесь пиридина и триэтиламина при кипении). Подобная реакция с 4-гидрокси-инолин-2(1*H*)-оном **17** протекает только в смеси пиридина и триэтиламина. Методом ПМР-спектроскопии авторы подтвердили образование ангулярного изомера **35** (схема 19).

Схема 19



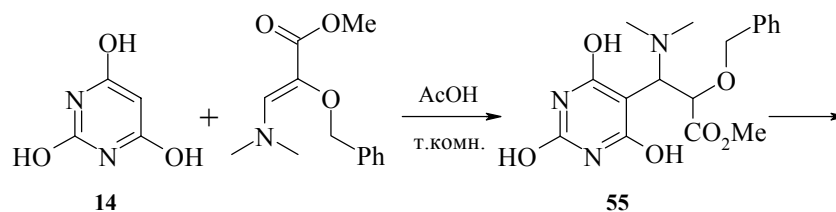
Реакциями эфиров 2-гидроксизамещенных 3-диметиламиноакриловых кислот с соединениями **14**, **17**, **20**, **32** и **49** получены 3-*R*-оксиязакумарины **50–54** [34, 35] (схема 20).

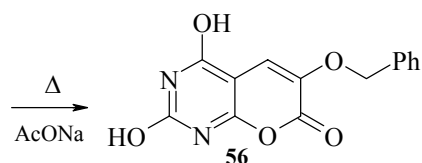
Схема 20



При обработке 3-бензилоксипроизводных **50**, **52**, **54** смесью ДМФА и диоксана (1 : 1) в присутствии Pd в автоклаве происходит дебензилирование с образованием 3-гидроксиазакумаринов (73–98%) [34]. Реакция метилового эфира 2-бензилокси-3-диметиламиноакриловой кислоты с барбитуровой кислотой **14** изучена более подробно. Авторами [34] установлено, что при комнатной температуре в среде уксусной кислоты образуется соль метилового эфира 3-диметиламино-2-гидрокси-3-(2,4,6-тригидроксипиримидин-5-ил)пропионовой кислоты **55** с барбитуровой кислотой, которая при кипячении в присутствии ацетата натрия отщепляет диметиламин и циклизуется в 6-бензилокси-2,4-дигидрокси-7H-пирано-[2,3-*d*]пиримидин-7-он **56** (схема 21).

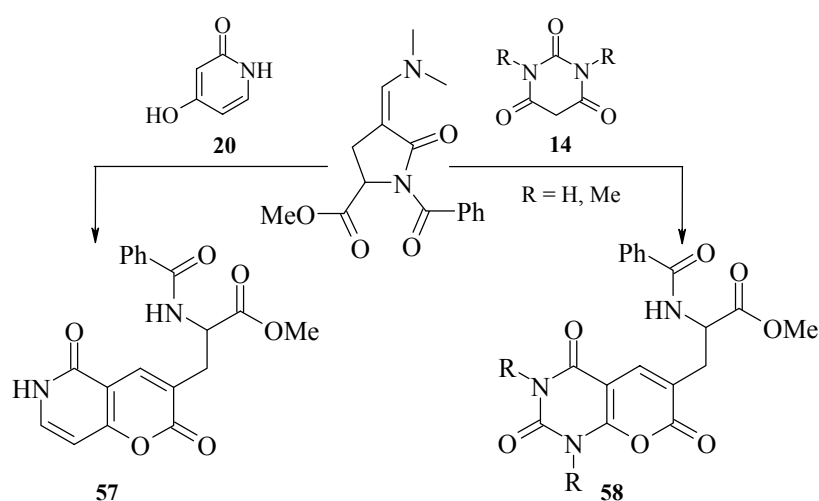
Схема 21





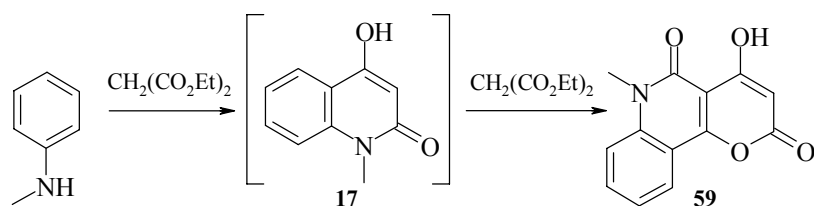
Взаимодействием 4-гидроксипиридин-2(2*H*)-она **20** или производных барбитуровой кислоты **14** с эфиром 1-бензоил-4-диметиламинометил-5-окспирролидин-2-карбоновой кислоты получены 3-алкилкумарины **57**, **58** [36] (схема 22).

Схема 22



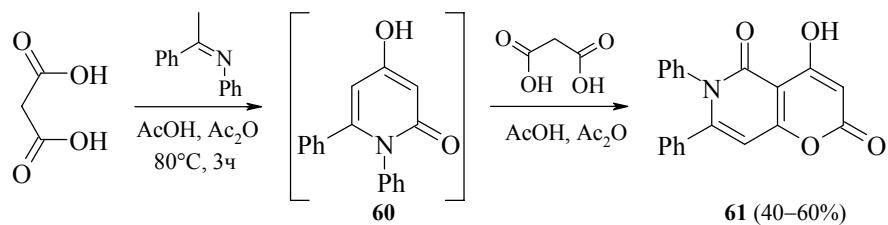
Одним из лучших методов получения 4-гидроксиазакумаринов является термическая конденсация гидроксипроизводных азотсодержащих гетероциклов, например 4-гидрокси-2*H*-хинолин-2-онов [37], и эфиров малоновой кислоты. В частности, известен одностадийный вариант синтеза пиранохинолина **59** из *N*-моноалкиланилина и малонового эфира [37–40] (схема 23).

Схема 23



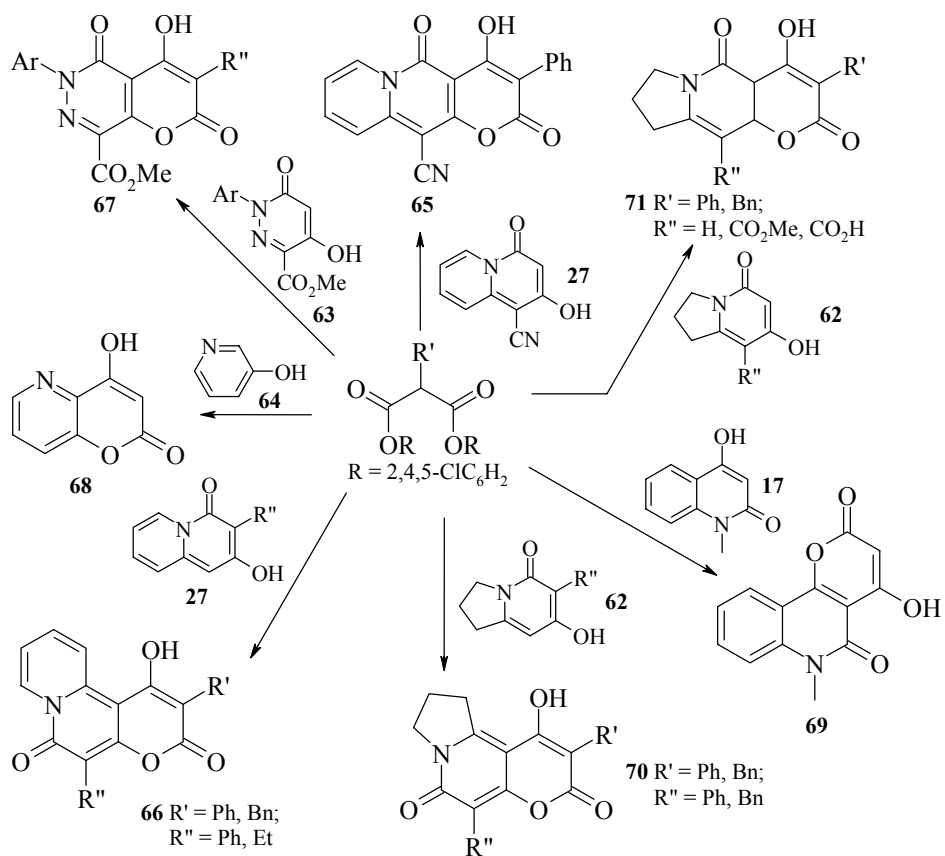
Смесь малоновой кислоты, уксусного ангидрида и анилида ацетофенона в уксусной кислоте образует *in situ* интермедиат **60**, который в избытке малоновой кислоты превращается в 4-гидрокси-6,7-дифенилпирано[3,2-*c*]пиридин-2,5(6*H*)-дион **61** (43%) [41] (схема 24).

Схема 24



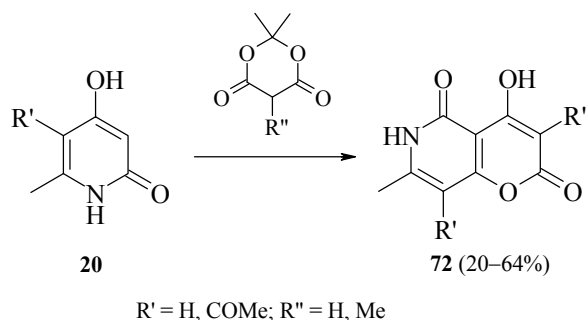
Взаимодействие гидроксипроизводных азотсодержащих гетероциклов **17**, **27**, **62–64** с ди-(2,4,6-трихлорфенил)малоновыми эфирами использовали для получения замещенных 4-гидроксиазакумаринов **65–71** (65–90%) [18, 42–45] (схема 25).

Схема 25



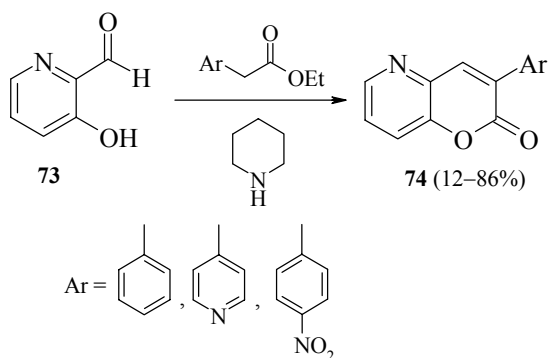
Описан синтез замещенных 4-гидрокси-5,6-дигидро-2*H*-пирано[3,2-*c*]пиридин-2,5-дионов **72** взаимодействием 4-гидрокси-6-метилпиридин-2(1*H*)-онов **20** с кислотами Мельдрума при нагревании в этаноле [46] (схема 26).

Схема 26



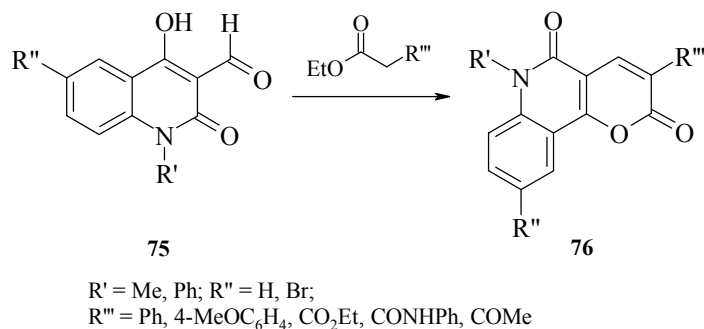
Для получения азакумаринов с заместителями в положении 3 обычно используют реакцию Кневенагеля: взаимодействие гидроксиальдегидов пиридина с метиленактивными соединениями в присутствии пиперидина. Моффетт [3] получил ряд 5-азакумаринов с арильными и гетарильными заместителями **74** при действии эфиров арил- и пиридилуксусных кислот на 3-гидрокси-2-формилпиридин **73** (схема 27). 3-Гидрокси-6-метил-2-формилпиридин с цианацетамидом и тиоциан-ацетамидом образует амид и тиаомид 6-метил-5-азакумарин-3-карбоновой кислоты (24–26%) [47].

Схема 27



Исходя из 3-формил-4-гидроксиинолин-2(2*H*)-онов **75** и эфиров замещенных уксусных кислот, получены производные 6-азакумарина **76** [48] (схема 28).

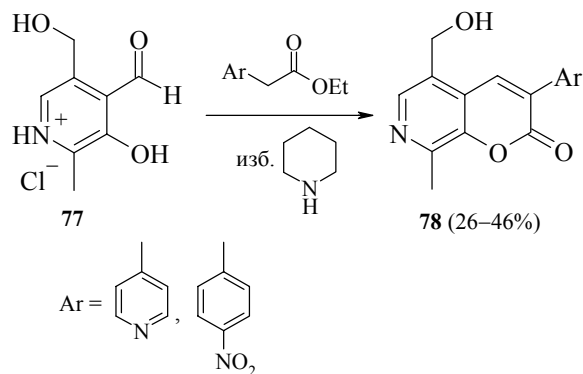
Схема 28



3-Ацетил-4-гидроксихинолин-N-метилхинолин-2(1*H*)-он в реакции с малононитрилом образует соответствующий 6-азакумарин [49].

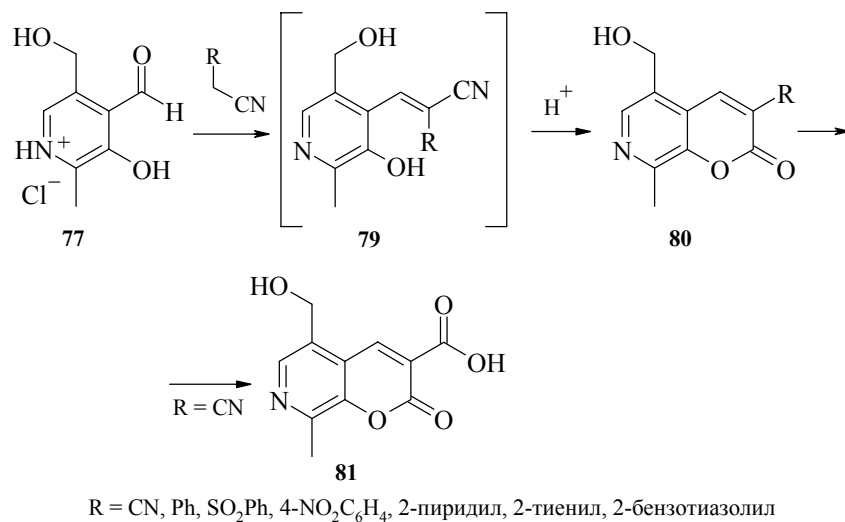
Серия работ проведена с использованием пиридоксали 77. Обычно в реакцию вводят его хлористоводородную соль, поэтому необходим избыток пиперидина [3] (схема 29).

Схема 29



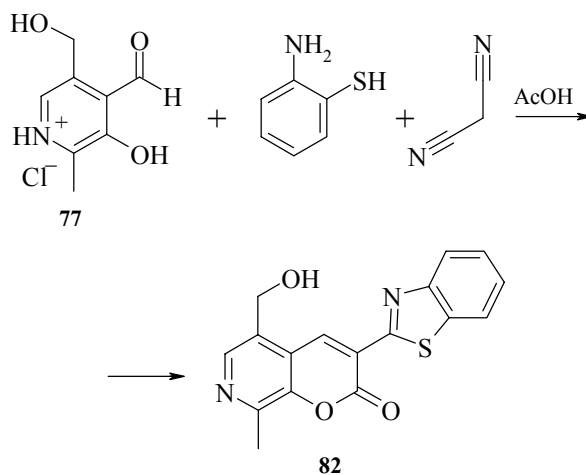
Ряд 3-замещенных 5-гидроксиметил-8-метил-7-азакумаринов **80** получен реакцией Кневенагеля из пиридоксали 77 и ацетонитрила в одну стадию в водной среде. Реакцию проводили в гетерогенной фазе (pH 8.3–13.4; 20°C или 90°C), при этом выходы значительно выше (70–95%), чем в гомогенной спиртовой среде. Промежуточные пиридилакрилонитрилы **79** не были выделены, при подкислении смеси они сразу превращаются в 7-азакумарины **80**, из 3-цианозамещенного соединения получена карбоновая кислота **81** [50] (схема 30).

Схема 30



Реакцию с гидрофобными нитрилами (R = Ph, 4-NO₂C₆H₄, 2-тиенил, 2-бензотиазолил) проводили в присутствии каталитических количеств бромид цетилтриметиламмония. Особого внимания заслуживает одностадийный синтез 3-(2-бензотиазолил)-7-азакумарина **82** (схема 31).

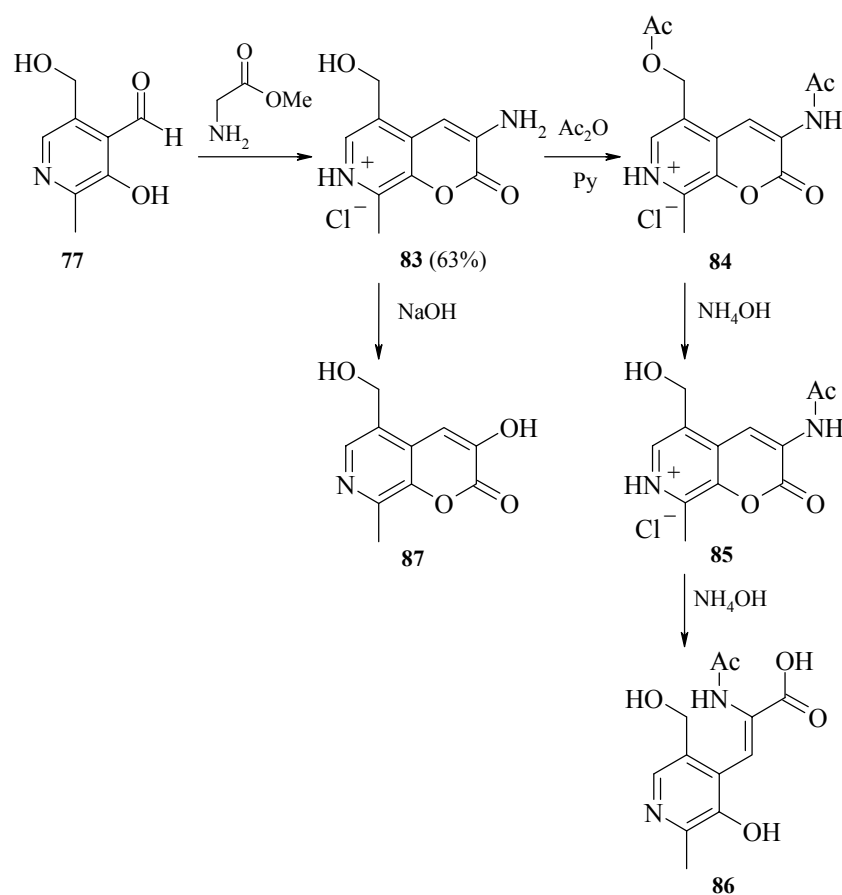
Схема 31



Предметом интенсивных исследований в качестве удобных моделей реакций фосфата пиридоксаль с ферментами являлось взаимодействие пиридоксаль с аминокислотами. Более подробно [51] изучена реакция пиридоксаль **77** с метило-

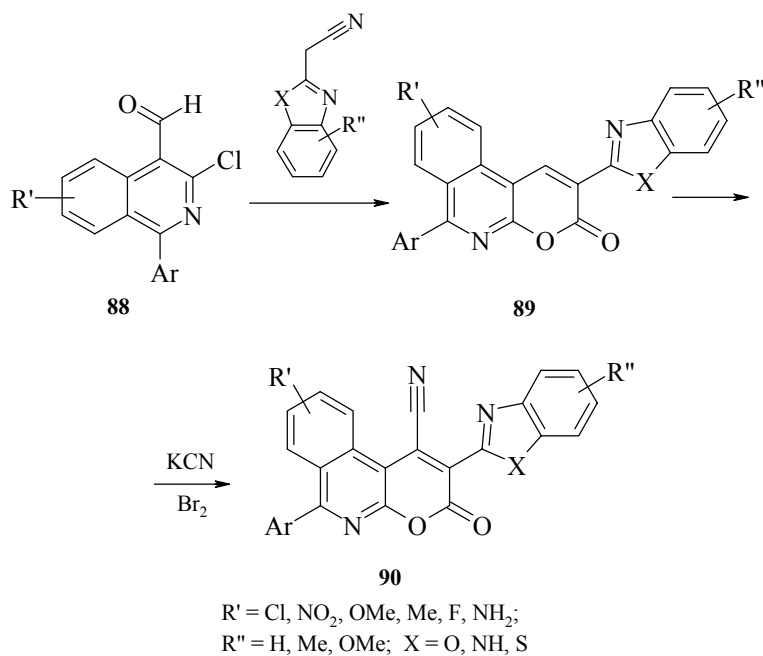
вым эфиром глицина в пиридине, которая может протекать как с образованием альдимины, так и 3-амино-7-азакумарина **83**. Ацетилирование последнего дает диацетильное производное **84**, которое возможно селективно деацилировать. При обработке моноацетильного производного **85** концентрированным раствором аммиака раскрывается лактонный цикл и образуется N-ацетил-2-(α^4 -пиридоксиден)глицин **86**. Азакумарин **83** под действием 1N NaOH дезаминируется до кетокислоты, которая легко замыкает лактонный цикл, превращаясь в 3-гидрокси-7-азакумарин **87** (схема 32).

Схема 32



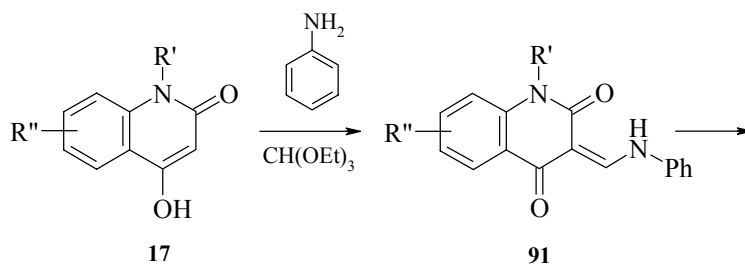
В реакцию Кневенагеля с гетарилацетонитрилами вводили 1-арил-3-хлор-4-формилизохинолины **88**. Синтезированные 3-гетарил-6-арил-3H-пирано[2,3-c]-изохинолин-3-оны **89** (63–71%) использовали для получения 4-цианопроизводных **90**, предложенных в качестве красителей синтетических волокон [52] (схема 33).

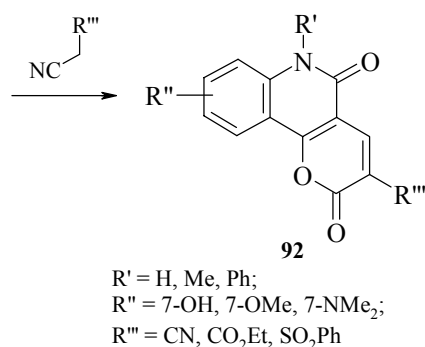
Схема 33



Серия работ посвящена получению конденсированных 2*H*-пиран-2-онов исходя из арилиденпроизводных, получаемых совместным действием ортомуравьиного эфира и анилина на 1,3-дикарбонильные соединения. Реакцию проводят в ледяной уксусной кислоте или в ДМФА в присутствии сильных оснований (*t*-BuOK или KOH). Так, 4-гидроксихинолин-2-оны **17** при нагревании с эквимольным количеством анилина и 1.5 избытком ортоэфира образуют 3-анилинометил-хинолин-2,4(2*H*,4*H*)-дионы **91**, которые в реакции с нитрилами превращаются в соответствующие пиринохинолоны **92** (34–93%). При этом остаток анилина замещается на карбанион нитрила, и при подкислении замыкается пираноновый цикл [20, 53–56] (схема 34).

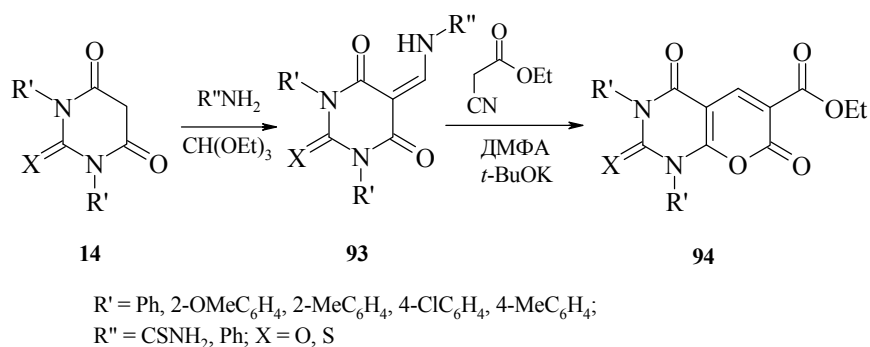
Схема 34





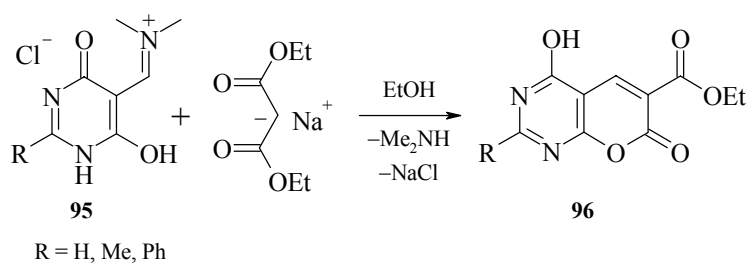
Аналогично протекает реакция производных тиюреидометиленбарбитуровых кислот **93** с циануксусным эфиром [57] и анинометиленбарбитуровых кислот с метиленактивными нитрилами [58] в присутствии *трет*-бутоксид калия, в результате которой образуются 1,3-диарил-6-этоксикарбонил-1,2,3,4-тетрагидро-4-оксо-7*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-7-оны **94** (62–72%) (схема 35).

Схема 35



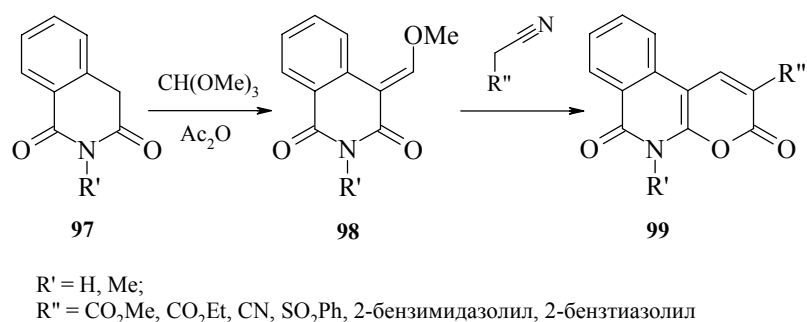
Хлориды *N,N*-диметил-*N*-(6-оксо-4-гидрокси-3,6-дигидро-5-пиримидинил)метилениминов **95** реагируют с натриймалоновым эфиром, образуя 4-гидрокси-6-этоксикарбонилпирано[2,3-*d*]пиримидин-7-оны **96** (53–55%) [59] (схема 36).

Схема 36



Гомофталиимиды **97** конденсируются с триметоксиметаном в присутствии уксусного ангидрида, образуя эфиры енолов **98**, которые в реакции с метилен-активными нитрилами в присутствии оснований дают пирано[3,2-*c*]изохинолин-3,6-дионы **99** (50–68%) [60, 61] (схема 37).

Схема 37

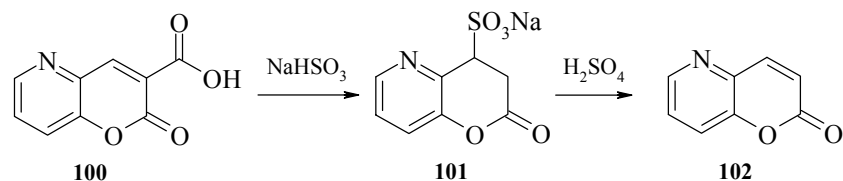


Реакция Кневенагеля–Дёбнера

Взаимодействие азааналогов салициловых альдегидов с малоновой кислотой в присутствии оснований протекает через стадию образования *E*-изомеров 3-(4-гидроксипиридин-3-ил)акриловых кислот, которые при нагревании с различными циклизующими агентами (полифосфорной кислотой, гидрохлоридом пиридина) образуют 5-азакумарин [3] или 6-азакумарин (45%) [62]. Аналогично 2-гидрокси- и 2-метоксипиридин-3-карбальдегиды легко образуют 8-азакумарин (50–71%) [62, 63].

При взаимодействии 2-формил-3-гидроксипиридина, малоновой кислоты и анилина была выделена 5-азакумарин-3-карбоновая кислота **100**, получены ее амиды и сложные эфиры. Разработана также [64] методика мягкого декарбоксилирования кислоты **100** с использованием гидросульфита натрия, реакция протекает через соль **101** и при подкислении дает 5-азакумарин **102** (схема 38).

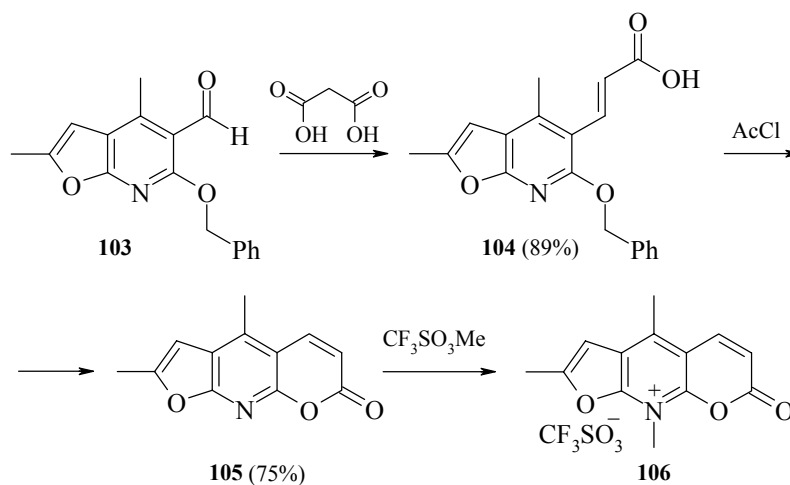
Схема 38



Аналогичные реакции проведены и с 7-азакумарин-3-карбоновой кислотой [65].

Предложен метод синтеза диметил-8-азапсоралена **105** [66] из 6-(бензилокси)-2,4-диметилфуро[2,3-*b*]пиридин-5-карбальдегид **103**, который в реакции Дебнера с малоновой кислотой образует *транс*-кислоту **104**. Далее при действии кипящего ацетилхлорида в присутствии иодида фенилтриметиламмония происходит замыкание пиранонового цикла. Замена растворителя на ацетилбромид увеличивает выход конечного продукта до 98%. Последующее метилирование метилтрифлатом приводит к четвертичной соли **106** (94%). С иодистым метилом реакция не протекает (схема 39).

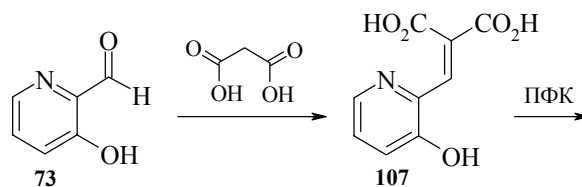
Схема 39

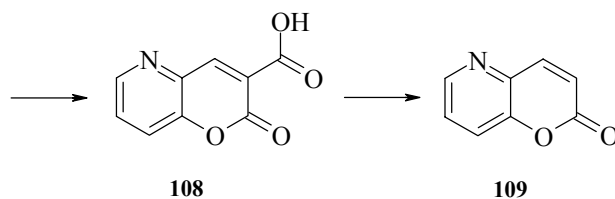


Реакция Перкина

Гетероциклические гидроксильдегиды в качестве исходных соединений открывают возможность широкого применения для синтеза азакумаринов реакции Перкина. При взаимодействии 3-гидрокси-2-формилпиридина с уксусным ангидридом выделен 5-азакумарин (26%), с фенилуксусной кислотой получен 3-фенил-5-азакумарин (12%) [3]. Нагревание с полифосфорной кислотой (3-гидрокси-2-пиридил)метилемалоновой кислоты **107**, полученной из 3-гидрокси-2-формилпиридина **73** и малоновой кислоты, приводит к карбоновой кислоте **108**, декарбоксилирование которой дает незамещенный 5-азакумарин **109** [3] (схема 40).

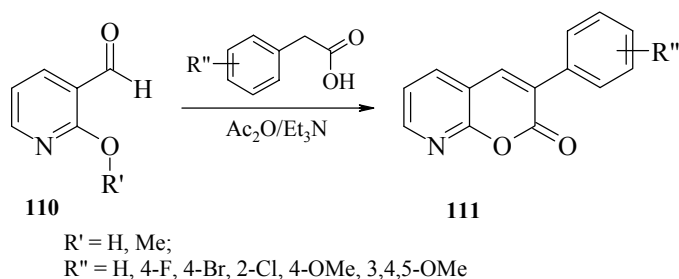
Схема 40





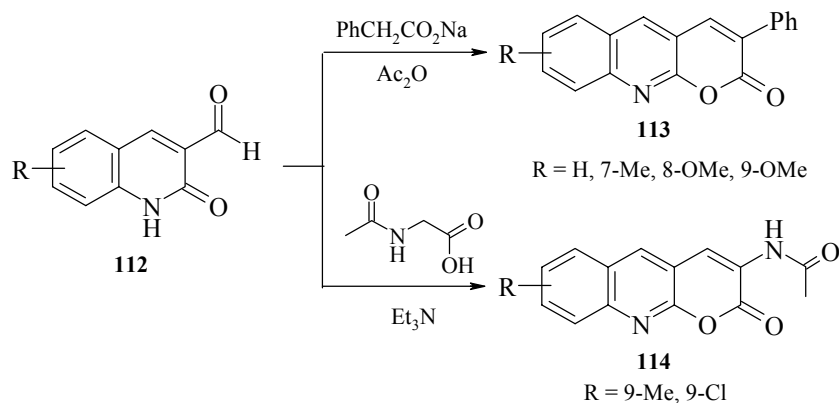
2-Гидрокси- или 2-метоксипиридин-3-карбальдегиды **110** с фенилуксусными кислотами в присутствии уксусного ангидрида и триэтиламина образуют 3-замещенные 8-азакумарины **111** [62, 63] (схема 41).

Схема 41



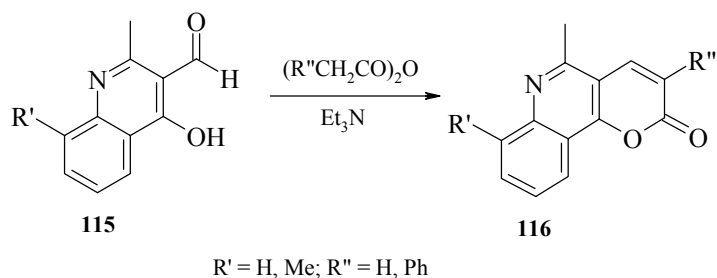
Аналогично протекает реакция 3-формилхинолин-2(2*H*)-онов **112** с фенилацетатом натрия в уксусном ангидриде. Выход 3-фенил-2*H*-пирано[2,3-*b*]хинолин-2-онов **113** составляет 70–80% [67]. При взаимодействии **112** с ацетилглицином в присутствии уксусного ангидрида и триэтиламина образуются 3-ацетиламино-2*H*-пирано[2,3-*b*]хинолин-2-оны **114** с выходом 30–40% [67] (схема 42).

Схема 42



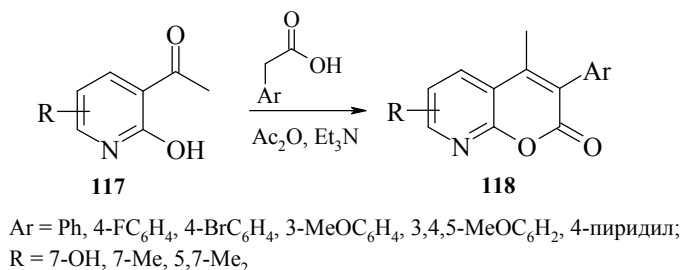
Легко протекает реакция 2-метил-3-формил-4-гидроксихинолина **115** с уксусным ангидридом в присутствии триэтиламина с образованием 5-метил-2*H*-пирано-[3,2-*c*]хинолин-2-онов **116** [68] (схема 43).

Схема 43



Одним из вариантов синтеза азакумаринов по Перкину является реакция Костанецкого–Робинсона. Эта реакция использована Моффеттом [3] для превращения 3-ацетил-2-гидроксипиридинов **117** в 8-азакумарины **118** (схема 44).

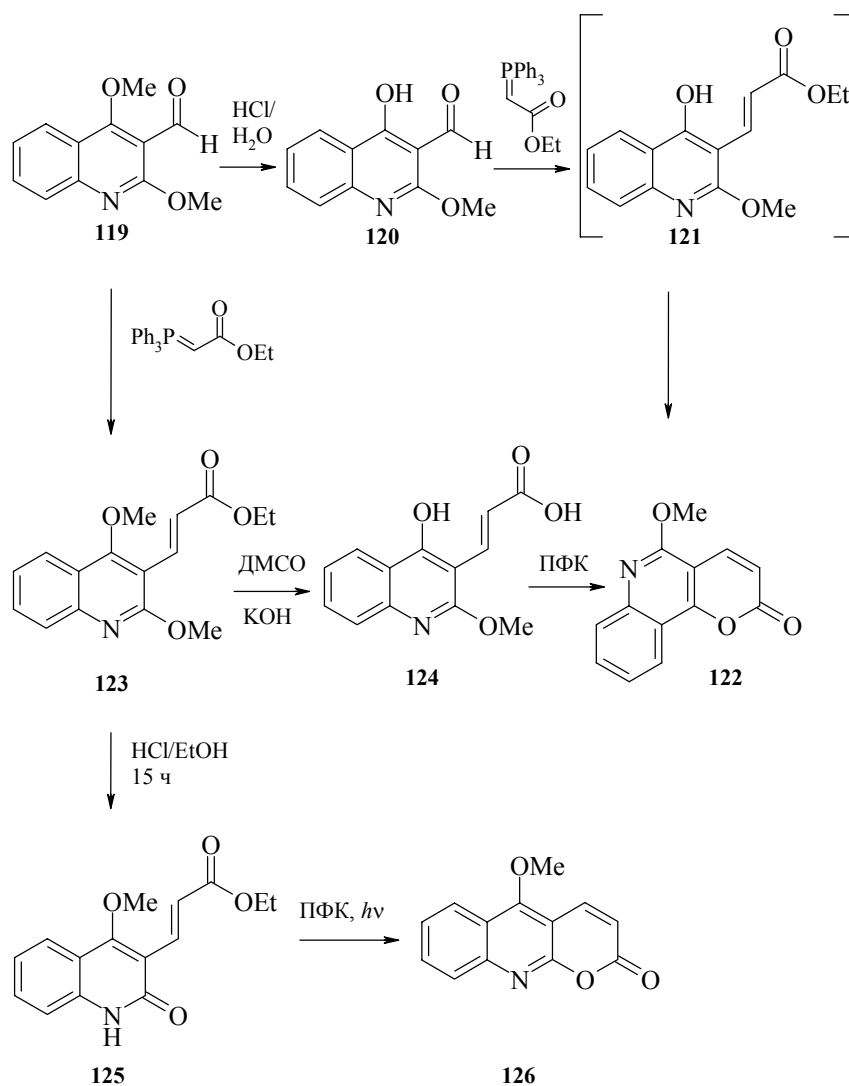
Схема 44



Аналогично получены 3-(4-метоксифенил)-7-азакумарин и ряд 3-арил-2,5,7-триметил-6-азакумаринов [3].

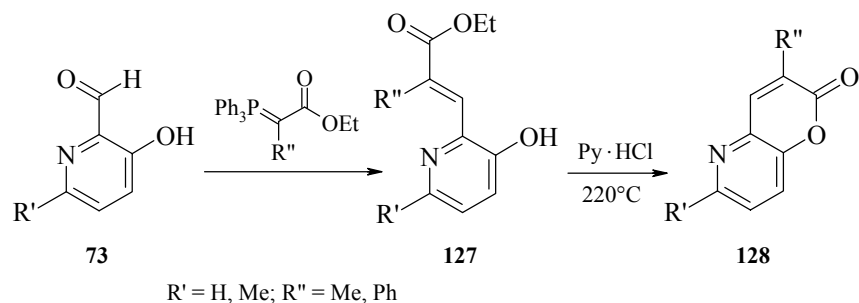
Реакция Виттига

Изучена [69] реакция 2,4-диметоксихинолин-3-карбальдегида **119** и 4-гидрокси-2-метоксихинолинкарбальдегида **120** с этоксикарбонилметилентрифенилфосфораном, которая через производные хинолилакриловых кислот **121**, **123–125** с высокими выходами приводит, в зависимости от условий, к ангулярно **122** или линейно аннелированным **126** пиранохинолинам (схема 45).



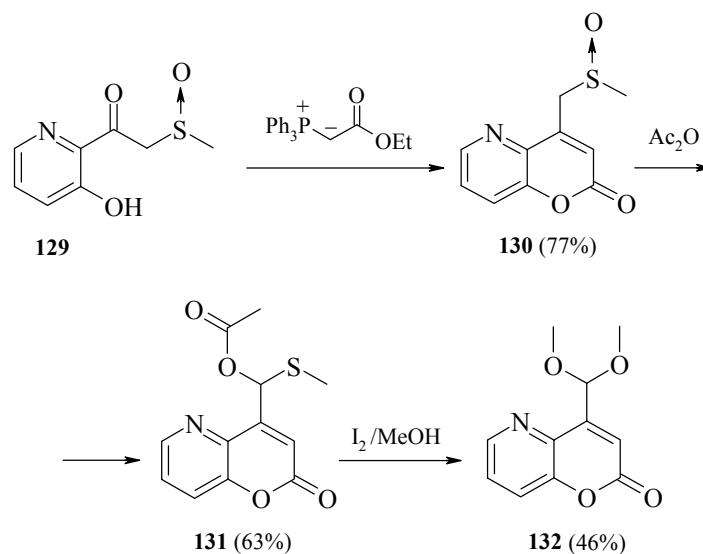
С использованием приведенных методик [69] предложен эффективный метод синтеза 5-азакумаринов **128** из 2-формил-3-гидроксипиридинов **73** [70]. При этом в реакции с этоксикарбонилфосфоранами (бензол, атмосфера азота, 60°C) удалось с хорошими выходами (75% и 82%) выделить интермедиаты – *транс*-пиридилакриловые эфиры **127** (схема 46). Для изомеризации и циклизации последних Квегвинер [62] предложил использовать гидрохлорид пиридина, что позволило получить целевые продукты **128** с хорошими выходами (67–72%).

Схема 46



3-Гидрокси-2-(метилсульфинилацетил)пиридин **129** при кипячении в диоксане в течение 20 ч с этоксикарбонилметилентрифенилфосфораном образует 4-(метилсульфинилметил)-5-азакумарин **130**, нагревание которого в уксусном ангидриде приводит к продукту перегруппировки Пуммерера – ацетату **131**, дающему при кипячении в метаноле в присутствии иода 4-(диметокси)метил-2*H*-пирано-[3,2-*b*]пиридин-2-он **132** [71] (схема 47).

Схема 47

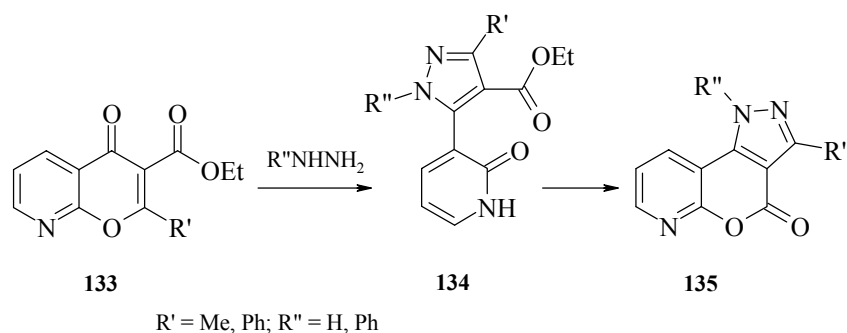


Рециклизации в синтезе азакумаринов

Некоторые азакумарины получены в результате рециклизаций. Так, реакцией производных эфиров 3-азахроменкарбоновых кислот **133** с фенилгидразином и гидразином получены этиловые эфиры 1,3-дизамещенных 5-(2-оксопиридин-3-ил)-

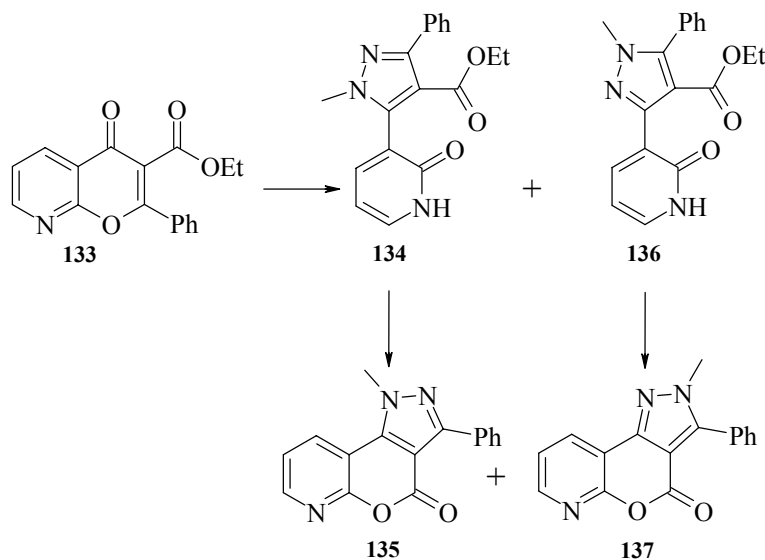
пиразол-4-карбоновых кислот **134**, которые при нагревании до температуры плавления образуют трициклические структуры **135** [72] (схема 48).

Схема 48



Взаимодействие этилового эфира 4-оксо-2-фенил-4H-пирано[2,3-*b*]пиридин-3-карбоновой кислоты **133** с метилгидразином приводит к смеси изомерных эфиров **134** и **136**, которые при нагревании до 260°C образуют 2-метил-3-фенил-2H-пиразоло[3',4':4,5]пирано[2,3-*b*]пиридин-4-он **135** (12%) и 1-метил-3-фенил-1H-пиразоло[5',4':4,5]пирано[2,3-*b*]пиридин-4-он **137** (5%) [72] (схема 49).

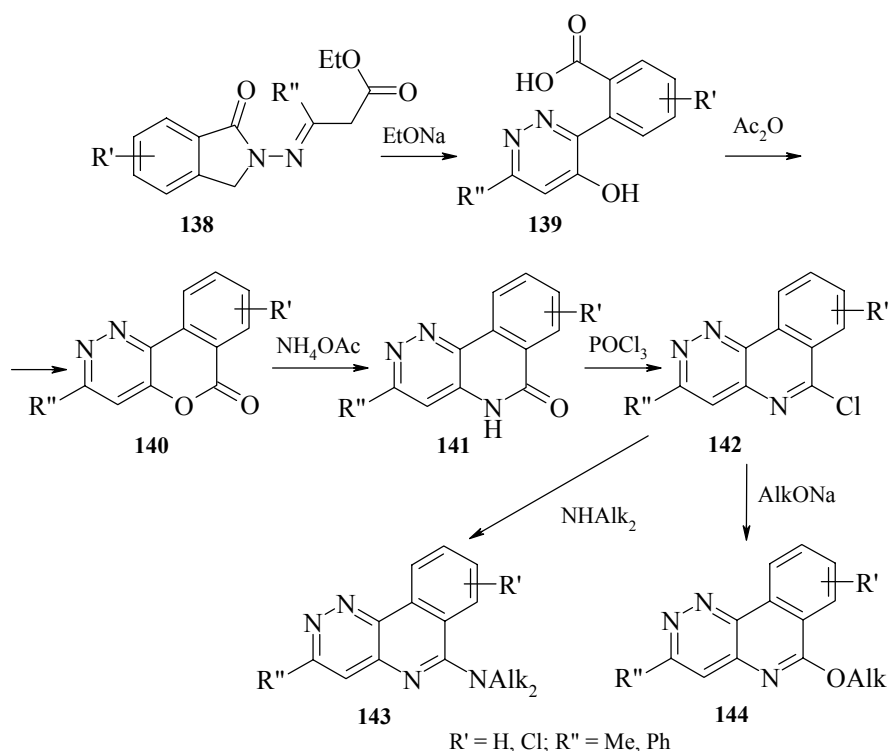
Схема 49



Разработан способ получения [73] производных пиридазино[4,3-*c*]изохинолина из эфира 3-замещенной-3-(2,3-дигидро-1-оксо-1H-2-изоиндолилиминопропановой кислоты **138**, которая при обработке этилатом натрия в этаноле образует в

качестве основного продукта (52–74%) 2-[(4-гидрокси-6-замещенные)-3-пиридазинил]бензойные кислоты **139**. Последние при нагревании в смеси уксусного ангидрида и толуола циклизируются в 6*H*-[2]бензопирано[4,3-*c*]пиридазин-6-оны **140**, которые в реакции с ацетатом аммония превращаются в лактамы **141**. Под действием хлорирующих агентов образуются 6-хлорпиридазино[4,3-*c*]изохинолины **142**, легко взаимодействующие с аминами или алкоголями. Среди полученных веществ **143**, **144** обнаружены соединения с выраженным анксиолитическим действием, на основе которых разработан ряд фармацевтических композиций [74, 75] (схема 50).

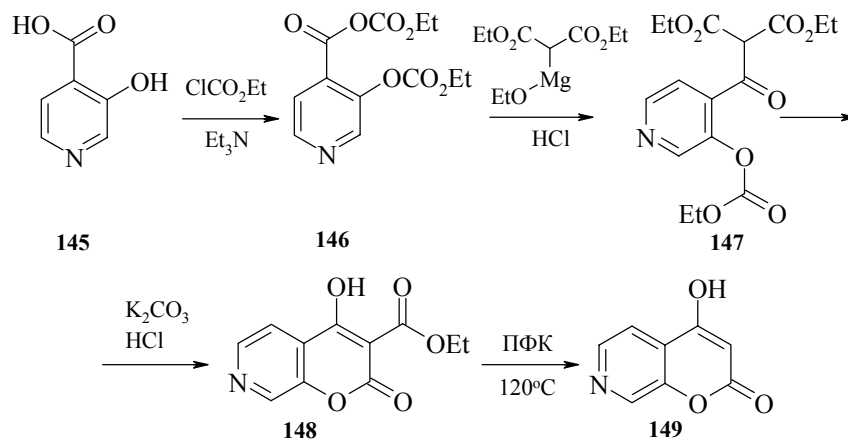
Схема 50



Другие методы синтеза азааналогов кумаринов

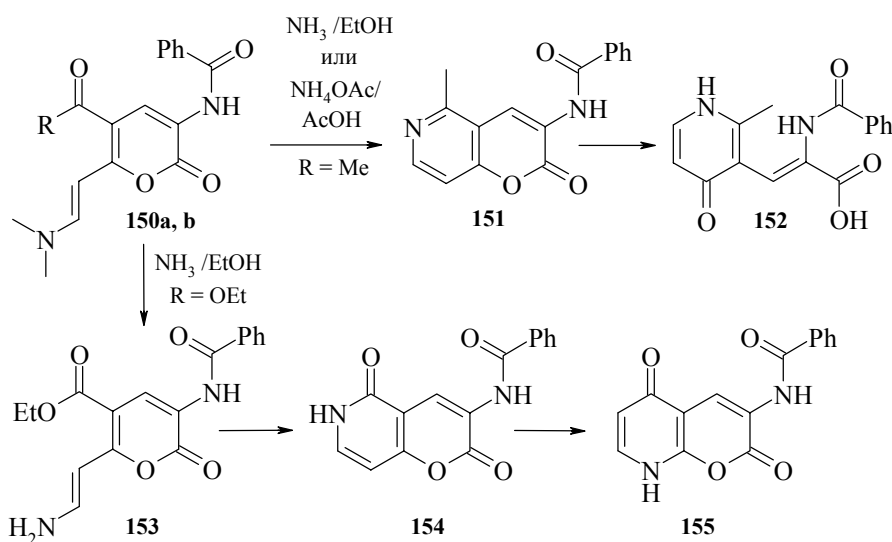
Исходя из 3-гидроксиизоникотиновой кислоты **145** получен 4-гидрокси-7-азакумарин **149**. Реакция протекает через стадию образования смешанного ангидрида замещенной изоникотиновой и угольной кислот **146**, последний под действием этоксиагниймалонового эфира трансформируется в этиловый эфир 3-(этоксикарбонилокси)изоникотиноилмалоновой кислоты **147**, который превращается в сложный эфир **148** и далее с полифосфорной кислотой – в конечный продукт **149** [76, 77] (схема 51). Аналогично получен 4-гидрокси-5-азакумарин.

Схема 51



Описана трансформация 5-ацетил-3-бензоиламино-6-(2-диметиламино-1-этил)-2H-пиран-2-она **150a** ($R = \text{Me}$) под действием аммиака в этаноле при комнатной температуре. В этих условиях происходит замещение диметиламиногруппы на группу NH_2 с последующей циклизацией в 3-бензоиламино-5-метил-2H-пирано-[3,2-*c*]пиридин-2-он **151** (77%). Аналогичная реакция происходит и в присутствии ацетата аммония в уксусной кислоте при температуре кипения (выход 86%) [78]. При взаимодействии соединения **151** с этилатом натрия в этаноле при комнатной температуре происходит раскрытие пиранового кольца с образованием 2-бензоиламино-3-(2-метил-4-оксо-1,4-дигидропиридинил-3)пропеновой кислоты **152** (28%). Если реакцию проводить с гидразингидратом, образуется гидразид этой кислоты (78%) [78] (схема 52).

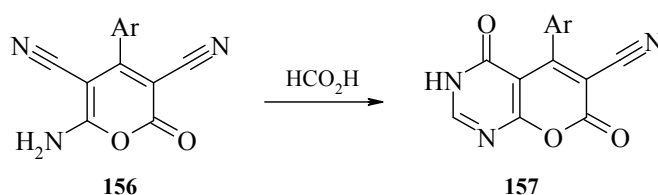
Схема 52



В реакции 3-бензоиламино-6-(2-диметиламино-1-этилен)-5-этоксикарбонил-2H-пиран-2-она **150b** с аммиаком, протекающей аналогично описанному выше через соединение **153**, выделен не ожидаемый продукт **154**, а изомерный ему 3-бензоиламино-2H-пирано[2,3-*b*]пиридин-2,5-дион **155** (62%) [78]. Авторы работы [78] приводят механизм данного превращения, включающий рециклизацию пиранонового цикла соединения **154** в щелочной среде.

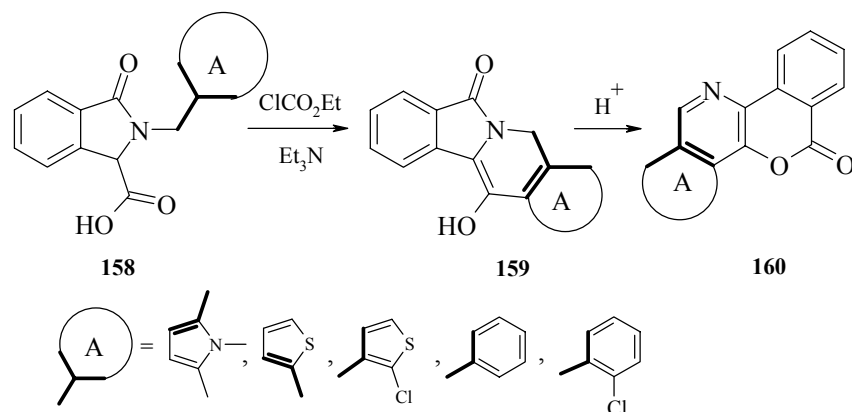
Обработка 6-амино-2-оксо-4-фенил-2H-пиран-3,5-дикарбонитрила **156** муравьиной кислотой приводит к образованию соответствующего 6,8-диазакумарина **157** [79] (схема 53).

Схема 53



Оригинальный метод синтеза конденсированных 5-азакумаринов – гетероаналогов антибиотика гилвокарцина – приведен в работе [80] (схема 54). Исходные 2-(арилметил)фталидимин-3-карбоновые кислоты **158** циклизуют по Фриделю–Крафтсу с образованием индолизинов **159** (70–90%). Нагревание последних в толуоле в присутствии каталитических количеств *n*-толуолсульфокислоты в течение 1–3 дней дает азакумарины **160** с хорошими выходами (72–90%).

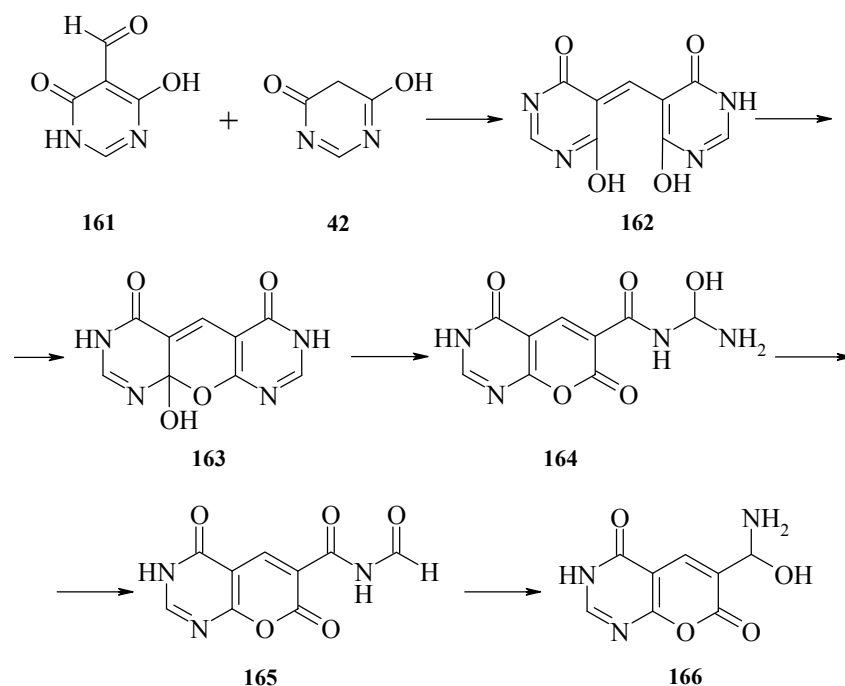
Схема 54



В реакции 4,6-дигидропиридин-5-карбальдегида **161** с 4,6-дигидропиридином **42** первоначально образующийся продукт конденсации **162** гетероциклизуется, но в возникающем полуацетале **163** один из пиридиновых циклов раскрывается, в результате чего формируется пирано[2,3-*d*]пиридиновая гетеро-

циклическая система **164**. При мольном соотношении 1 : 1 в кипящей уксусной кислоте в течение 15 мин с выходом 21% выделен 3-(N-формилкарбамоил)пирано-пиримидин **165**, при более длительном нагревании получен 3-карбамоилпирано-пиримидин **166** (75%) [81] (схема 55).

Схема 55



Литература

1. Robinson R., Watt J.S., *J. Chem. Soc.* **1934** (10) 1536.
2. Galka G., *Rocz. Chem.* **1973** 47 (9) 1747.
3. Moffett R.B., *J. Org. Chem.* **1970** 35 (11) 3596.
4. Atkins R.L., Bliss D.E., *J. Org. Chem.* **1978** 43 (10) 1975.
5. Chilin A., Rodighiero P., Pastorini G., Guiotto A., *Gazz. Chim. Ital.* **1988** 118 (7) 513.
6. Guiotto A., Chilin A., Manzini P., *et al.*, *Farmaco* **1995** 50 (6) 479.
7. Henry R.A., Hammond P.R., *J. Heterocycl. Chem.* **1977** 14 1109.
8. Shinkai M., Namiki T., Nakada H., *et al.*, US Patent 5 104 740.
9. Schulte K.E., Mang R., *Arch. Pharm.* **1963** 296 (6) 501.
10. Ridi M., *Gazz. Chim. Ital.* **1952** 82 (1) 23.
11. Ahluwalia V.K., Batla R., Khurana A., Kumar R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1990** 29 (12) 1141.

12. Ahluwalia V.K., Kumar R., Khurana A., Bhatla R., *Tetrahedron* **1990** 46 (11) 3953.
13. Kappe T., Baxevanidis G., Ziegler E., *Monatsh. Chem.* **1971** 102 (5) 1392.
14. Kappe T., Mayer C., *Synthesis* **1981** (7) 524.
15. Habib N.S., Kappe T., *Monatsh. Chem.* **1984** 115 (5) 1459.
16. Wolfbeis O.S., *Monatsh. Chem.* **1982** 113 (3) 365.
17. Toche R.B., Jachak M.N., Sabnis R.W., Kappe T., *J. Heterocycl. Chem.* **1999** 36 (2) 467.
18. Kappe T., Linnau Y., *Liebigs Ann. Chem.* **1972** 761 (1) 25.
19. Schmidt H.-W., Schipfer R., Junek H., *Liebigs Ann. Chem.* **1983** (4) 695.
20. Ahluwalia V.K., Dudeja S., Sahay R., Kumar R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1996** 35 (12) 1319.
21. Schmidt H.-W., Junek H., *Monatsh. Chem.* **1978** 109 (4) 1075.
22. Kusar M., Svete J., Stanovnik B., *J. Heterocycl. Chem.* **1996** 33 (4) 1041.
23. Kralj L., Hvala A., Svete J., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1997** 34 (1) 247.
24. Toplak R., Selic L., Sorsak G., Stanovnik B., *Heterocycles* **1997** 45 (3) 555.
25. Stanovnik B., Svete J., Tisler M., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 (5) 1273.
26. Kmetec M., Stanovnik B., Tisler M., Kappe T., *Heterocycles* **1993** 35 (2) 1331.
27. Toplak R., Svete J., Stanovnik B., Grdadolnik S.G., *J. Heterocycl. Chem.* **1999** 36 (1) 225.
28. Ornik B., Cadez Z., Stanovnik B., Tisler M., *J. Heterocycl. Chem.* **1990** 27 (3) 1021.
29. Kepe V., Kocevar M., Polanc S., *et al.*, *Tetrahedron* **1990** 46 (6) 2081.
30. Cernigoj-Marzi A., Polanc S., Kocevar M., *J. Heterocycl. Chem.* **1997** 34 (6) 1753.
31. Ahluwalia V.K., Sharma M.K., Sharma R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1991** 30 (10) 978.
32. Ahluwalia V.K., Sharma R., Sharma M.K., *Indian J. Chem., Sect. B* **1992** 31 (10) 688.
33. Kepe V., Kocevar M., Petric A., *et al.*, *Heterocycles* **1992** 33 (2) 843.
34. Smodis J., Stanovnik B., *Tetrahedron* **1998** 54 (33) 9799.
35. Escudero S., Perez D., Guitain E., Castedo L., *J. Org. Chem.* **1997** 62 (10) 3028.
36. Skof M., Svete J., Stanovnik B., *Heterocycles* **1999** 51 (5) 1051.
37. Kappe T., Aigner R., Hohengassner P., Stadlbauer W., *J. Prakt. Chem., Chem. Ztg.* **1994** 336 (7) 596.
38. Faber K., Kappe T., *J. Heterocycl. Chem.* **1984** 21 (6) 1881.
39. Kappe C.O., Kappe T., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 (6) 1555.
40. Roschger P., Stadlbauer W., *Liebigs Ann. Chem.* **1990** (8) 821.
41. Stadlbauer W., Badawey E.-S., Hojas G., *et al.*, *Molecules* **2001** 6 (4) 338.
42. Kappe T., Chirazi M.A.A., Ziegler E., *Monatsh. Chem.* **1972** 103 (2) 426.
43. Nohammer G., Kappe T., *Monatsh. Chem.* **1976** 107 (4) 859.
44. Dannhardt G., Meindl W., Gussmann S., *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* **1987** 22 (6) 505.
45. Schober B.D., Megyeri G., Kappe T., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 (1) 169.
46. Ziegler E., Junek H., Herzog U., *Monatsh. Chem.* **1971** 102 (5) 1626.
47. Saint-Ruf G., De A., Brunskill J.S.A., Jeffrey H., *J. Heterocycl. Chem.* **1980** 17 (1) 81.
48. Gupta M.C.L.N., Rao V.S., Darbarwar M., *Synth. Commun.* **1990** 20 (14) 2103.

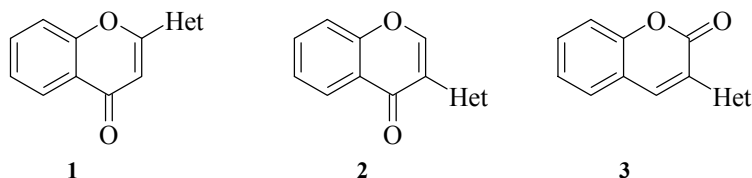
49. Hafez E.A.A., Elnagdi M.H., Elagamey A.G.A., El-Taweel F.M.A.A., *Heterocycles* **1987** 26 (4) 903.
50. Brufola G., Fringuelli F., Piermatti O., Pizzo F., *Heterocycles* **1997** 45 (9) 1715.
51. Korytnyk W., Ahrens H., *J. Heterocycl. Chem.* **1970** 7 (5) 1013.
52. Deger H.-M., Konz E., Eur. Patent 90 305.
53. Wolfbeis O.S., Ziegler E., *Z. Naturforsch. B, Chem. Sci.* **1976** 31 (4) 514.
54. Knierzinger A., Wolfbeis O.S., *J. Heterocycl. Chem.* **1980** 17 (25) 225.
55. Bellassoued-Fargeau M.-C., Graffe B., Sacquet M.-C., Maitte P., *J. Heterocycl. Chem.* **1985** 22 (3) 713.
56. Escudero S., Perez D., Guitain E., Castedo L., *J. Org. Chem.* **1997** 62 (10) 3028.
57. Ahluwalia V.K., Garg V.K., Dahiya A., Alauddin M.D., *Indian J. Chem., Sect. B* **1995** 34 (1) 51.
58. Wipfler H., Ziegler E., Wolfbeis O.S., *Z. Naturforsch. B* **1978** 33 (9) 1016.
59. Bredereck H., Simchen G., Wagner H., Santos A.A., *Liebigs Ann. Chem.* **1972** 766 73.
60. Wolfbeis O.S., Trummer I., Knierzinger A., *Liebigs Ann. Chem.* **1981** (5) 811.
61. Perez D., Bures G., Guitian E., Castedo L., *J. Org. Chem.* **1996** 61 (5) 1650.
62. Trecourt F., Marsais F., Gundor T., Queguiner G., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1990** (9) 2409.
63. Bonnetaud B., Queguiner G., Pastour P., *J. Heterocycl. Chem.* **1972** 9 (1) 165.
64. Dejardin J.V., Lapiere C.-L., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978** (1–2) 75.
65. Dejardin J.V., Lapiere C.-L., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1978** (1–2) 72.
66. Van Sickle A.P., Rapoport H., *J. Org. Chem.* **1990** 55 (3) 895.
67. Tilakraj T., Ambekar S.Y., *J. Indian Chem. Soc.* **1986** 63 (11) 981.
68. Chudgar R.J., Trivedi K.N., *J. Indian Chem. Soc.* **1972** 49 (1) 41.
69. Narasimhan N.S., Bhagwat S.P., *Synthesis* **1979** (11) 903.
70. Billeret D., Blondeau D., Sliwa H., *J. Heterocycl. Chem.* **1993** 30 (3) 671.
71. Von Strandtmann M., Connor D.T., Shavel J.J., *J. Heterocycl. Chem.* **1972** 9 (1) 175.
72. Melani F., Cecchi L., Colotta V., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1988** 25 (5) 1367.
73. Toja E., Omodei-Salc A., Nathansohn C., *Tetrahedron Lett.* **1979** (31) 2921.
74. Toja E., Eur. Patent 134 461.
75. Toja E., US Patent 4 716 159.
76. Lapiere C.T., Dejardin J.V., Jakubowski B., Germ. Patent 2 442 666.
77. Dejardin J.V., Lapiere C.L., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1979** (5–6) 289.
78. Strah S., Svete J., Stanovnik B., *J. Heterocycl. Chem.* **1996** 33 (4) 1303.
79. Riad B.Y., Hassan S.M., *Sulphur Lett.* **1989** 10 (1–2) 1.
80. Othman M., Pigeon P., Decroix B., *Tetrahedron* **1998** 54 (30) 8737.
81. Москвин А.В., Петрова Н.М., Ивин Б.А., *ЖОХ* **1996** 66 (10) 1748.

Синтез флавонов и 2-гетарилхромонов

Ищенко В.В., Хиля В.П.

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко
01033, Киев, ул. Владимирская, 64

Модификация флавоноидов путем замены в классической структуре флавона или изофлавона арильного заместителя на гетероциклический приводит к принципиально новому типу органических соединений: 2-гетарил- **1**, 3-гетарилхромоном **2** и их структурным аналогам – 3-гетарилкумарином **3**.



Флавоноидам, изофлавоноидам и их гетероаналогам, как известно из многочисленных литературных источников и как показали наши исследования, присуща высокая и разноплановая биологическая активность при низкой токсичности. В синтетическом плане модифицированные флавоноиды и изофлавоноиды обладают неисчерпаемыми возможностями. Они могут служить источником новых гетероциклических систем – многочисленных и своеобразных по структуре гетероаналогов флавоноидов с различной степенью окисления, а также являются удобными промежуточными соединениями для направленного синтеза моноциклических, бициклических и конденсированных гетероциклических систем, синтез которых другим путем затруднен или вовсе невозможен. Гетероциклические аналоги флавонов, изофлавонов и кумаринов в природе не встречаются и получают только синтетическим путем.

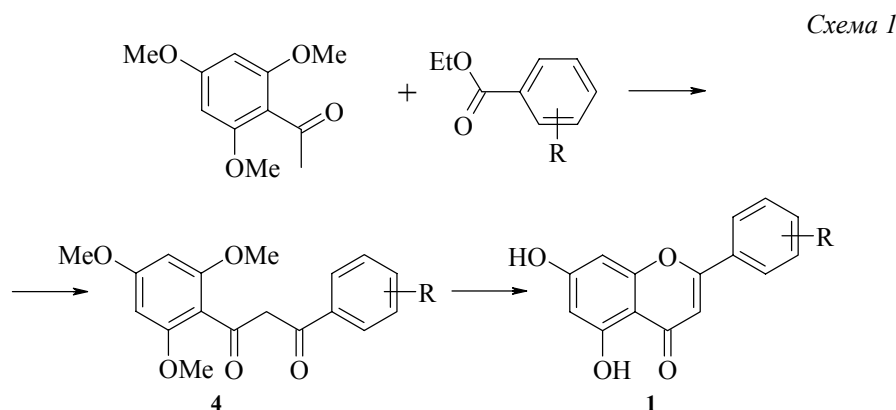
В настоящее время известны фурановые, бензофурановые, бензодиоксановые, тиюфеновые, селенофеновые, пиррольные, индольные, пиридиновые, хинолиновые, тиазольные, тетразольные, бензтиазольные и бензимидазольные аналоги флавонов и изофлавонов.

В связи с вышесказанным актуально создание относительно простых и приводящих к высоким выходам методов синтеза 2-гетарил-, 3-гетарилхромонов и 3-гетарилкумаринов.

Известные в настоящее время способы синтеза флавонов и их гетероциклических аналогов можно разделить на две группы: методы, в которых осуществляется замыкание хромонового цикла, и методы, заключающиеся в образовании флавона из имеющегося кислородсодержащего гетероцикла.

Первые синтезы флавонов описал Костанецкий. Он же предложил само название "флавор" для 2-фенилбензопирона [1]. Во многих синтезах флавонов Костанецкий исходил из *o*-алкоксидиароилметанов **4**, полученных из соответствующих ацетофенонов и эфиров ароматических кислот [2–5]. Дезалкилирование диароил-

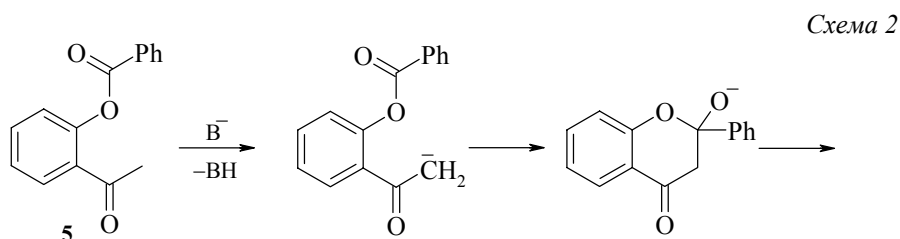
метанов **4** иодистоводородной кислотой сопровождалось замыканием кольца флавона (схема 1).



При кратковременном проведении этой реакции [3, 4, 6] дезалкилировалась только одна *o*-алкоксигруппа, и полученные флавоны содержали неизменными остальные алкоксигруппы. Позднее было показано, что дезалкилировать *o*-алкоксигруппы диароилметанов удобнее хлористым алюминием в нитробензоле, а затем проводить замыкание кольца флавона разбавленными кислотами [7]. Замыкание *o*-гидроксидибензоилметана во флавор можно осуществить также при pH 8–9 в разбавленных водных растворах [8]. Действие надмуравьиной кислоты на *o*-гидроксидибензоилметаны приводит к 3-гидроксифлавонам [9].

Приведенная выше схема была применена для получения гетероциклических аналогов флавонов – хромонов, содержащих в положении 2 остатки фурана, пиридина, пиперидина, морфолина [10–13]. В данном случае конденсация *o*-гидроксиацетофенонов с эфирами гетероциклических карбоновых кислот проводилась в пиридине, диоксане или α -пиколоне в присутствии гидрида натрия, причем полученные β -дикетоны без выделения из реакционной смеси обработкой разбавленными кислотами переводились в хромоны с выходами 35–85%.

Бейкер [14, 15], Мэхел и Венкатараман [16, 17] усовершенствовали описанный метод. Они предложили проводить синтезы *o*-гидроксидибензоилметанов путем перегруппировок *o*-ароилгидроксиацетофенонов **5**, полученных при взаимодействии хлорангидридов ароматических кислот с *o*-гидроксиацетофенонами (схема 2). Эти перегруппировки представляют собой внутримолекулярную конденсацию Клайзена, катализируемую основаниями [18–20].





Прямое превращение *o*-ароилюксиацетофенона **5** во флаван впервые было осуществлено с помощью P₂O₅, хлористого водорода в уксусной кислоте [28], ацетата калия в кипящем спирте или кипящего уксусного ангидрида [29]. Его можно также провести при нагревании *o*-ароилюксиацетофенона **5** до 260°C в безводном глицерине в атмосфере азота [30–32]. Однако, выход флавана по последнему способу (43–48%) ниже, чем при использовании перегруппировки Бейкера–Венкатарамана. Проводя эту перегруппировку для *o*-селеноилюксиацетофенона **7** (схема 3), Юрьев и сотрудники [33] наряду с ожидаемым α-(*o*-гидроксисбензоил)-2-ацетоселенофеном **8** получили 2-(селенофен-2-ил)хромон **9**, образовавшийся в результате циклизации β-дикетона **8** с отщеплением воды. Этот же хромон легко образуется при нагревании соединения **8** и с соляной кислотой.

Chemical reaction scheme showing the conversion of compound **7** to compounds **8** and **9**.

Compound **7** (a benzene ring with an acetyl group and a 2-(2-thienyl)oxycarbonyl group) reacts to form compound **8** (a benzene ring with a hydroxyl group and a 2-(2-thienyl)oxycarbonyl group) and compound **9** (a benzene ring with a 2-(2-thienyl)oxycarbonyl group).

В ряде работ [34–36] изучались факторы, влияющие на прямое превращение полигидроксиацетофенонов во флавоны при ацилировании галоидангидридами ароматических кислот по Бейкеру–Венкатараману, причем в качестве основного катализатора был использован поташ, а растворителем служил ацетон. В результате этих исследований были сделаны следующие выводы: производные 2-гидроксиацетофенонов, содержащие в положении 6 гидроксильную группу, неизменно превращались во флавоны; при отсутствии заместителей в α -положении или положении 6, а также наличии 6-метоксигруппы получались только дикетоны, а замещение α -положения группами, подобными CH_3 -, CH_3O -, C_6H_5 -, приводило к образованию флавона только в том случае, если положение 6 было незамещенным или содержало гидроксигруппу. Наблюдаемое различие было объяснено тем, что реакция проходит через образование 2-гидроксифлаванона и в случае 2,6-дигидроксиацетофенонов облегчается внутренней "сольватацией" гидроксигрупп. Подобные выводы были сделаны и при исследовании продуктов ацилирования различных полигидроксиацетофенонов хлорангидридом пироглизовой кислоты [37].

Сешадри и сотрудники [38] модифицировали описанный одностадийный синтез флавонов, используя вместо галогенангидридов ангидриды ароматических кислот. При этом были достигнуты лучшие выходы и продукты легче очищались. Применение и развитие реакция Бейкера–Венкатарамана получила и в других работах [39, 40].

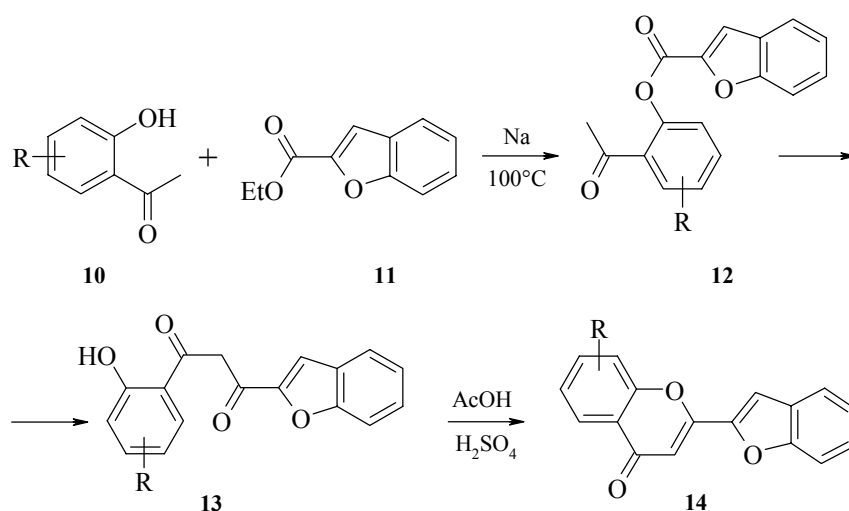
Разновидностью описанного метода являются синтезы флавонов по Аллану–Робинсону [41], заключающиеся в нагревании *o*-гидроксиацетофенонов с ангидридами и натриевыми солями ароматических кислот с последующим щелочным гидролизом. Вследствие своей простоты эти реакции используются для получения флавонов чаще, чем какой-либо другой способ. Метод дает наилучшие результаты для кетонов, содержащих кислород в α -положении в виде алкоксигруппы или ароилоксигруппы, и, в частности, является удобным для синтезов 3-гидрокси- или 3-алкоксифлавонов [42]. При отсутствии кислородсодержащего заместителя образуются 3-ароилфлавоны, и, хотя ароильную группу можно удалить гидролизом, реакция часто может идти по другому пути [43] (щелочной гидролиз сопровождается размыканием хромонового цикла). В дальнейшем было показано, что вместо соли карбоновой кислоты могут применяться органические основания (пиридин, триэтиламин, триэтаноламин, гуанидин) [44, 45]. Кроме синтезов в ряду флавонов, триэтиламин был также успешно использован для получения 2-(2-фурил)-3-(2-фуроил)хромонов [46].

2-(2-Бензофурил)-хромоны **14** были получены взаимодействием 2-гидроксиацетофенона **10** с этиловым эфиром бензофуран-2-карбоновой кислоты **11** в присутствии металлического натрия при 100°C с последующей перегруппировкой промежуточного продукта **12** по Бейкеру–Венкатараману в дикетон **13** и дальнейшей циклизацией последнего в уксусной кислоте в присутствии каталитических количеств концентрированной серной кислоты [47] (схема 4). По этому же методу были получены и 2-фурилхромоны [48].

Методы синтеза флавонов, в которых исходными соединениями служили фенолы, получили значительно меньшее распространение. В них было использовано присоединение по тройной углерод-углеродной связи. Так, в результате реакции фенолята натрия с эфиром фенилпропиоловой кислоты образуется β -феноксикоричная кислота [49], которая действием пятихлористого фосфора [50] или

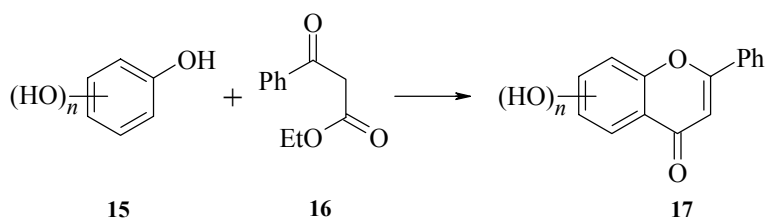
серной кислоты [51] была превращена во флавор. По другому способу [52] гидроксифлавоны синтезировали прямо из резорцина, флороглюцина или пирогаллола и хлорангидрида фенилпропиоловой кислоты в присутствии хлористого алюминия. Выходы однако низки, и ни один из этих методов нельзя считать достаточно ценным для синтеза флавонов.

Схема 4



Большее распространение получила приводящая к флавору реакция фенола с эфиром бензоилуксусной кислоты **16**. Первоначально она проводилась в присутствии пятиокси фосфора как дегидратирующего агента [53]. Позже эта реакция проводилась без последнего при температуре 240–250°C [54] и была применена к полифенолам **15** [55–57] (схема 5).

Схема 5

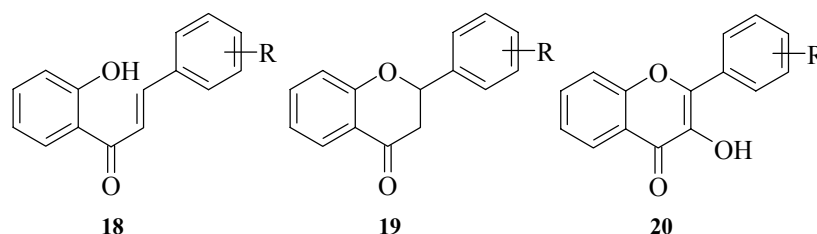


Однако выходы продуктов **17** были низкие из-за разложения эфиров ароил-уксусных кислот [58]. Некоторое усовершенствование методики было достигнуто при проведении реакции в среде кипящего нитробензола [59]. Но наилучшие результаты были получены при проведении конденсации при пониженном давлении [60]. Удаление летучих веществ в этом случае позволило снизить температуру

реакции, разложение эфира ароилуксусной кислоты стало минимальным и выход был увеличен, а выделение продукта упрощено. Конденсация флороглюцина с эфирами фурил- или никотиноилуксусных кислот в этих условиях давала 2-(2-фурил)- или 2-(3-пиридил)хромоны с выходами 30–35% [60].

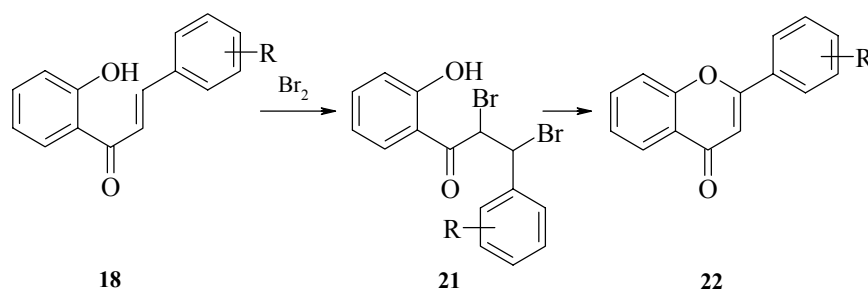
Во флавоны могут быть превращены и халконы, образующиеся в результате конденсации 2-гидроксиацетофенонов с соответствующими альдегидами, хотя иногда эта реакция дает смесь халконов **18** и флаванонов **19** [61], а в некоторых случаях при определенных условиях – выдерживании реакционной смеси в щелочном растворе при максимальном соприкосновении с воздухом в течение месяца – сразу с небольшими выходами образуются 3-гидроксифлавоны **20** [62, 63].

Для того, чтобы получить только халконы в указанной реакции, необходимо использовать ацетофеноны с защищенными *o*-гидроксигруппами [64].



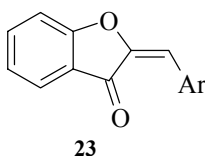
В 1898 г. Костанецкий [65] впервые получил флавор **22** путем присоединения брома по двойной связи халкона **18** с последующим дегидробромированием соединения **21** спиртовой щелочью (схема 6).

Схема 6



Но пригоден этот метод только в некоторых случаях. При наличии более одной гидроксильной группы в кольце А халкона одновременно с присоединением брома по двойной связи происходит бромирование ядра [66]. Предотвратить такую побочную реакцию можно защитой соответствующих гидроксильных групп [67, 68]. В качестве агента дегидробромирования кроме спиртовой щелочи, насыщенного аммиаком метанола [69], используются спиртовые растворы этилата натрия, поташа, буры, цианистого калия, диметиланилина, а также пиридин [70]. В последнем случае иногда параллельно с удалением бромистого водорода происходит бромирование кольца А и в результате образуется бромзамещенный флавор [71].

Еще одним недостатком описанного метода является то, что кроме флавонов при дегидробромировании халкондибромидов могут получаться их изомеры – ауруны (бензалькумараноны) **23** [72, 73].



Лучшие результаты в синтезах флавонов были достигнуты при дегидрировании халконов [74] или дегидробромировании их дибромидов двуокисью селена в амиловом или изоамиловом спирте [75, 76], а в некоторых случаях в диоксане [77].

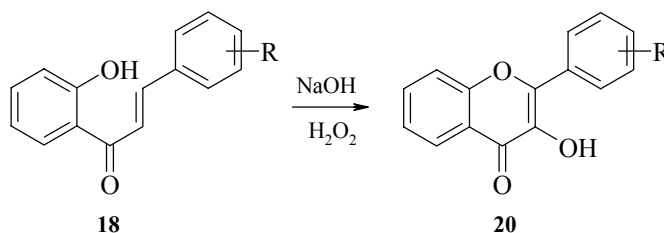
Этим методом, исходя из гетероаналогов 2'-гидроксиалкона, содержащих ядра пиридина [78, 79], фурана [80], пиррола [81], были получены соответствующие гетероциклические аналоги флавона с выходами 55–75%.

Авторами [82] был предложен метод синтеза флавонов окислением исходных халконов дисульфидами. Они с выходом 50–85% получили флавоны кипячением 2'-гидроксиалконов с избытком серы в ДМФА [83].

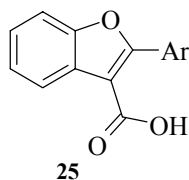
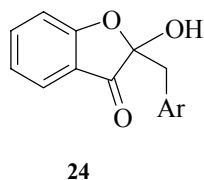
С высокими выходами синтезированы флавоны и при кипячении 2'-гидроксиалконов в ДМСО в присутствии каталитических количеств иода [84] или окислением соответствующих халконов двуокисью селена в амиловом или изоамиловом спирте [75]. Этими методами были получены бензодиоксановые бензодиоксепановые и бензофурановые аналоги флавонов [85–91].

Широкое применение в практике нашло получение 3-гидроксифлавонов **20** окислением халконов **18** перекисью водорода в щелочной среде (схема 7), осуществленное впервые Алгаром и Флинном [92] и независимо от них – Оямадой [93].

Схема 7



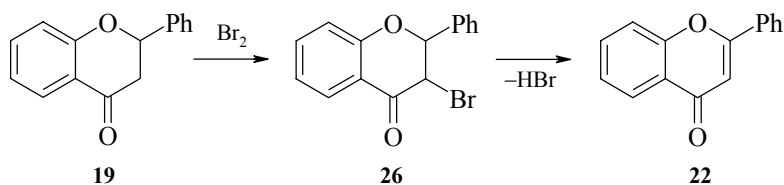
Этот метод также был применен к синтезу гетероциклических аналогов 3-гидроксифлавона и их производных, содержащих в положении 2 ядра фурана [62], пиридина [94], тиюфена, хинолина, пиррола [81, 95, 96], индола [97]. Однако выходы 3-гидроксифлавонов или 2-гетарил-3-гидроксихромонов в этой реакции низки, вероятно, вследствие образования ряда других продуктов: аурунов **23**, кумаранов **24**, 2-арилбензофуран-3-карбоновых кислот **25** [98, 99].



Преимущественное образование тех или иных соединений при окислении халконов зависит от характера заместителей в них и условий реакции [100–103].

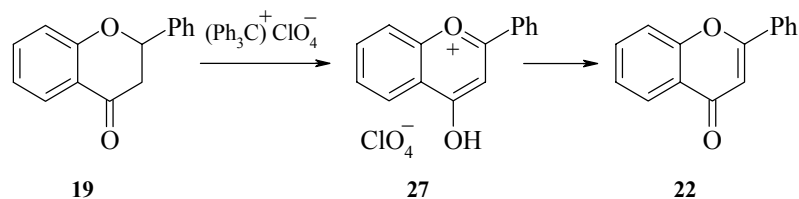
В ряде случаев для синтеза флавонов с успехом были использованы флаваноны, которые легко получают при обработке халконов подходящими кислотами: хлористоводородной [104], серной [105], фосфорной или камфорсульфоновой [106]. Флаваноны можно превратить во флавоны различными путями. Впервые такое превращение осуществлено в 1904 году Костанецким [107], который получил флаворин **22** бромированием флаванона **19** до 3-бромфлаванона **26** с последующим отщеплением бромистого водорода спиртовой щелочью (схема 8).

Схема 8



Этот процесс можно осуществить в одну стадию с помощью N-бромсукцинимиды в присутствии ацетата натрия и перекиси бензоила [108] или иода в присутствии слабых оснований [71]. Также хорошие результаты дает дегидрирование флаванонов при нагревании с двуокисью селена в амиловом спирте [105]. При дегидрировании флаванона **19** трифенилметилперхлоратом и последующей обработке выделенного продукта **27** раствором бикарбоната натрия флаворин **22** образуется с выходом 73% [109] (схема 9).

Схема 9

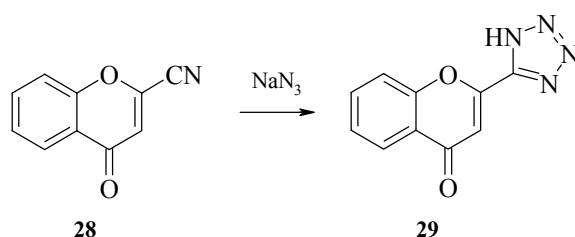


Авторы [110–112] синтезировали флавоны окислением флаванонов ацетатом таллия, гипервалентным иодом [гидрокси(тозилокси)иодозобензолом] в метаноле и гидротрибромидом 2-пирролидона в ДМСО.

Исходя из 2-гетарилхромононов, несущих остатки тиофена, пиридина, пиррола, были получены соответствующие гетероаналоги флавонов, причем в качестве дегидрирующего средства был использован пятихлористый фосфор в бензоле [80, 95].

Известно несколько методов синтеза 2-гетарилхромононов, где гетероциклическое кольцо достраивается к готовому хроному. Так, например, 2-(1*H*-тетразолил-5)хромоны **29** были получены при взаимодействии 2-цианхромонов **28** с азидом натрия [113] (схема 10).

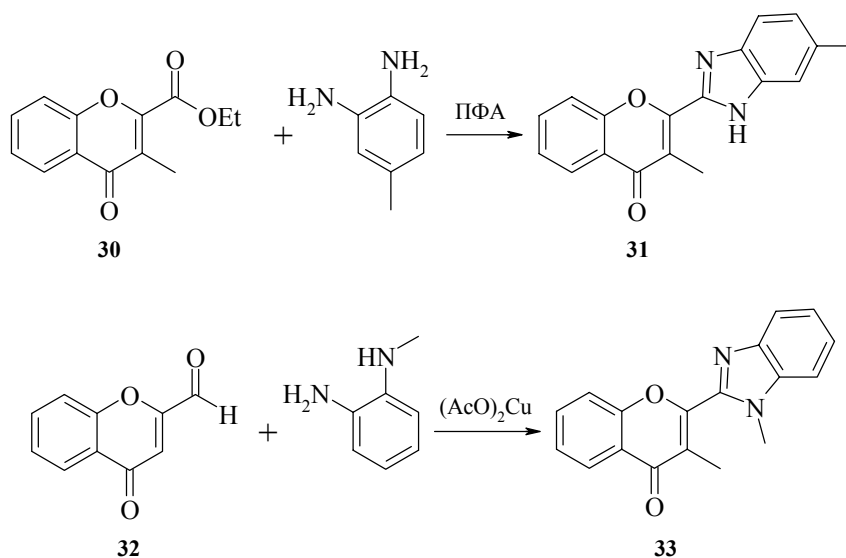
Схема 10



Аналогичным путем был осуществлен синтез бис-2-(1*H*-тетразолил-5) хромонов [114, 115].

Конденсации 2-карбонильных производных хромонов **30** и **32** с *o*-фенилендиаминами приводят к бензимидазольным аналогам флавонов **31** и **33** [116] (схема 11).

Схема 11



8. Reichel L., Henning H.-G., *Ann.* **1959** 621 72.
9. Fletcher H., Philbin E.M., Thorton P.D., Wheeler T.S., *Tetrahedron Lett.* **1959** (6) 9.
10. Koninklijke Ind., Dutch Patent 70 267; *Chem. Abstr.* **1953** 47 6445h.
11. Wander A.-G., Brit. Patent 728 767; *Chem. Abstr.* **1956** 50 7877b.
12. Schmutz J., Hirt R., Kunzle F., *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **1953** 36 620.
13. Koo J., *J. Org. Chem.* **1961** 26 635.
14. Baker W., *J. Chem. Soc.* **1933** (11) 1381.
15. Baker W., *J. Chem. Soc.* **1934** (12) 1953.
16. Mahal H.S., Venkataraman K., *Curr. Sci.* **1933** 2 214.
17. Mahal H.S., Venkataraman K., *J. Chem. Soc.* **1934** (11) 1767.
18. Dayle B.G., Gogan P., Gowan J.E., *et al.*, *Sci. Proc. Roy. Dublin Soc.* **1948** 24 291.
19. Gowan J.E., Wheeler T.S., *J. Chem. Soc.* **1950** (7) 1925.
20. Schmid H., Banholzer K., *Helv. Chem. Acta* **1954** 37 1706.
21. Virkar V.V., Wheeler T.S., *J. Chem. Soc.* **1939** (11) 1679.
22. Ollis W.D., Weight D., *J. Chem. Soc.* **1952** (10) 3826.
23. Devitt P.F., Timoney A., Vicars M.A., *J. Org. Chem.* **1961** 26 4941.
24. Donnelly D., Geoghegan R., O'Brein C., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1965** 8 (6) 872.
25. Thakar K.A., Deshpande G.D., *J. Indian Chem. Soc.* **1972** 49 (10) 1029.
26. Толмачев А.И., Белая Ж.Н., *Химическое строение, свойства и реактивность органических соединений*, Киев: Наукова думка, 1969, с. 38.
27. Толмачев А.И., Белая Ж.Н., *Химическое строение, свойства и реактивность органических соединений*, Киев: Наукова думка, 1969, с. 45.
28. Simonis H., *Z. Angew. Chem.* **1926** 39 1461.
29. Chavan J.J., Robinson R., *J. Chem. Soc.* **1933** (4) 368.
30. Dunne A.T.M., Gowan J.E., Keane J., *et al.*, *J. Chem. Soc.* **1950** (4) 1252.
31. Lynch H.M., O'Toole T.M., Wheeler T.S., *J. Chem. Soc.* **1952** (6) 2063.
32. Уилер Т., *Синтезы органических препаратов*, Москва: Изд-во иностранной литературы, 1953, с. 516.
33. Юрьев Ю.К., Магдесиева Н.Н., Титов В.В., *ЖОрХ* **1965** 1 163.
34. Jain A.C., Mathur S.K., Seshadri T.R., *J. Sci. Ind. Research B (India)* **1962** 21 214.
35. Rama Rao A.V., Telang S.A., Nair P.M., *Indian J. Chem.* **1964** 2 (11) 431.
36. Srimannarayana G., Subba Rao N.V., *Indian J. Chem.* **1968** 6 (12) 696.
37. Subba Rao A.V., Subba Rao N.V., *Curr. Sci.* **1966** 35 (6) 149.
38. Grover S.K., Jain A.C., Mathur S.K., Seshadri T.R., *Indian J. Chem.* **1963** 1 (9) 382.
39. Recordati S.F., Ital. Patent 6 410 430; *Chem. Abstr.* **1965** 63 9917e.
40. Looker J.H., Edman J.R., Dappen J.I., *J. Heterocycl. Chem.* **1964** 1 (3) 141.
41. Allan J., Robinson R., *J. Chem. Soc.* **1924** 125 2192.
42. Gripenberg J., in *The Chem. of Flavonoid Compounds*, Geissman T.A., Ed., London: Pergamon Press, 1962, p. 411.
43. Baker W., Flemons G.F., Winter R., *J. Chem. Soc.* **1949** (6) 1560.
44. Kuhn R., Low I., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1944** 77 196.
45. Szell T., Dozsai L., Zarandy M., Menyharth K., *Tetrahedron* **1969** 25 715.
46. Huffmann K.R., Kuhn C.E., Zweig A., *J. Am. Chem. Soc.* **1970** 92 (3) 599.
47. Banerji K.D., Poddar D., *J. Indian Chem. Soc.* **1976** 53 (11) 1119.
48. Thakar K.A., Muley P.R., *Indian J. Chem.* **1976** 50 (12) 3298.

49. Ruhemann S., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1913** 46 2188.
50. Bogert S., Marcus J., *J. Am. Chem. Soc.* **1919** 41 83.
51. Gottesmann A., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1933** 66 1168.
52. Seka R., Prosche G., *Monatsh. Chem.* **1936** 69 284.
53. Simonis H., Remmert P., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1914** 47 2229.
54. Mentzer C., Pillon D., *Compt. Rend.* **1952** 234 444.
55. Pillon D., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954** (1) 9.
56. Pillon D., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1955** (1) 39.
57. Pillon D., Massicot J., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954** (1) 26.
58. Pacheco H., Gatto R., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1960** (1) 95.
59. Teoule R., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959** (2) 423.
60. Teoule R., Grenier G., Pacheco H., Chopin J., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1961** (3) 546.
61. Adams J.H., *J. Org. Chem.* **1967** 32 3992.
62. Limaye S.D., Limaye D.B., *Rasayanam* **1952** 2 (2) 41; *Chem. Abstr.* **1953** 47 4879.
63. Marathe K.G., *J. Univ. Poona Sci. Technol.* **1958** 14 63; *Chem. Abstr.* **1960** 54 3402.
64. Litkei Gy., Bognar R., Dinya Z., *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1972** 71 (4) 403.
65. Kesselkaul L., Kostanecki S., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1886** 29 1896.
66. Nadkarni D.R., Wheeler T.S., *J. Chem. Soc.* **1938** (11) 1320.
67. Tambor J., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1916** 49 1704.
68. Motwani D.C., Wheeler T.S., *J. Chem. Soc.* **1935** (10) 1098.
69. Litkei Gy., Bognar R., *Acta Phys. Chim. Debrecina* **1971** (3) 239.
70. Chhaya G.S., Trivedi P.L., Jadhav G.V., *J. Univ. Bombay, Sect. A* **1958** 27 26; *Chem. Abstr.* **1960** 54 8807.
71. Kutumbe K.R., Marathe M.G., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1963** 96 913.
72. Seshadri T.R., in *The Chem. of Flavonoid Compounds*, Geissman T.A., Ed., London: Pergamon Press, 1962, p. 161.
73. Donnelly D.J., Donnelly J.A., Murphy J.J., *et al.*, *Chem. Commun.* **1966** 12 351.
74. Mahal H.S., Rai H.S., Venkataraman K., *J. Chem. Soc.* **1935** (9) 866.
75. Wadodkar P.N., *Indian J. Chem.* **1963** 1 163.
76. Джоши Уша Г., Амин Г.С., *Изв. АН СССР, Отд. хим. наук* **1960** 2 267.
77. Donnelly J.A., Doran H.J., Murphy J.J., *Tetrahedron* **1973** 29 (7) 1037.
78. Annigeri A.C., Siddappa S., *Indian J. Chem.* **1964** 2 (10) 413.
79. Annigeri A.C., Siddappa S., *Monatsh. Chem.* **1965** 96 (2) 625.
80. Kumari S.S., Krishna K.S.R., Mohan Rao A.V., Subba Rao N.V., *Curr. Sci.* **1967** 36 (16) 430.
81. Corvaisier A., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1962** (3) 528.
82. Hoshino Y., Oohinata T., Takeno N., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986** 59 (7) 2351.
83. Hoshino Y., Oohinata T., Takeno N., *J. Chem. Soc. Jpn.* **1985** 11 2104.
84. Doshi A.G., Soni P.A., Ghiya B.J., *Indian J. Chem., Sect. B* **1986** 25 (7) 759.
85. Хиля В.П., Грабовская В.В., Бабищев Ф.С., *ХТС* **1975** (8) 1146.
86. Гришко Л.Г., Грабовская В.В., Марчук Л.А., Хиля В.П., *Докл. АН УССР, Сер. Б* **1978** (5) 428.
87. Гришко Л.Г., Туров А.В., Потрусаева И.А., Хиля В.П., *Укр. хим. журн.* **1983** 49 (2) 174.
88. Гришко Л.Г., Туров А.В., Спасенов М.Г., Хиля В.П., *ХТС* **1981** (9) 1202.
89. Хиля В.П., Аль Буди Х., Айтмамбетов А. и др., *ХТС* **1992** (7) 879.

90. Grishko L., Turov A., Khilya V., *et al.*, *Acta Chim. Hung.* **1983** 112 (4) 401.
91. Хиля В.П., Айтмамбетов А., Туров А.В. и др., *ХТС* **1986** (2) 192.
92. Algar J., Flynn J.P., *Proc. Roy. Irish Acad. B* **1934** 42 1.
93. Oyamada T., *J. Chem. Soc. Jpn.* **1934** 55 1256.
94. Annigeri A.C., Siddappa S., *J. Karnatak. Univ.* **1964–1965** 9–10 21; *Chem. Abstr.* **1966** 64 9676h.
95. Raut K.B., Wender S.H., *J. Org. Chem.* **1960** 25 50.
96. Corvaisier A., Tirouflet J., *Compt. Rend.* **1960** 251 1641.
97. Venturella P., Bellino A., Piozzi F., *Farmaco Ed. Sci.* **1971** 26 (7) 591.
98. Summins B., Donnelly D.M.X., Philbin E.M., *et al.*, *Chem. Ind.* **1960** 348.
99. Summins B., Donnelly D.M.X., Eades J.F., *et al.*, *Tetrahedron* **1963** 19 (4) 499.
100. Geissman T.A., Fukushima D.K., *J. Am. Chem. Soc.* **1948** 70 1686.
101. Balakrishna K.J., Seshadri T.R., Viswanath G., *Proc. Indian Acad. Sci. A* **1949** 30 120.
102. Wheeler T.S., *Record Chem. Progr.* **1957** 18 133.
103. Simpson T.H., Whalley W.B., *J. Chem. Soc* **1955** (1) 166.
104. Christian C.M., Amin G.C., *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1959** 21 391; *Chem. Abstr.* **1960** 54 22607.
105. Amad W.I., El-Neweihy M.F., Selim S.F., *J. Org. Chem.* **1960** 25 1333.
106. Reichel L., Hempel G., *Ann.* **1959** 625 184.
107. Kostanecki S., Szabranski W., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1904** 37 2634.
108. Nakagawa K., Tsukahira H., *J. Chem. Soc. Jpn. (Nippon Kagaku Zasshi)* **1954** 75 485; *Chem. Abstr.* **1957** 51 11339f.
109. Schönberg A., Schutz G., *Ber. Bunsen-Ges. Phys. Chem.* **1960** 93 1466.
110. Singh O.V., Kapoor R.P., *Tetrahedron Lett.* **1990** 31 (11) 1459.
111. Prakash O., Pahuja S., *Synth. Commun.* **1990** 20 (10) 1417.
112. Takeno N., Fukushima T., Takeda S., Kishimoto K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985** 58 (5) 1599.
113. Augstein J., Cairns H., Hunter D., King J., Brit. Patent 2 142 527; *Chem. Abstr.* **1972** 77 5488g.
114. Augstein J., Cairns H., Hunter D., King J., Brit. Patent 2 142 556; *Chem. Abstr.* **1972** 77 5475h.
115. Peel M.E., Oxford A.W., Brit. Patent 2 111 145; *Chem. Abstr.* **1972** 76 3864q.
116. Hennart C., Fr. Patent 1 488 223; *Chem. Abstr.* **1968** 69 36130f.
117. Дорофеев Г.Н., Межерицкий В.В., Лопатина Н.А., *ХТС* **1971** (8) 1112.
118. Дорофеев Г.Н., Ткаченко В.В., Межерицкий В.В., *ХТС* **1975** (4) 465.
119. Дорофеев Г.Н., Ткаченко В.В., *ЖОрХ* **1972** 8 (10) 2188.
120. Дорофеев Г.Н., Ткаченко В.В., Межерицкий В.В., *ЖОрХ* **1976** 12 432.
121. Ищенко В.В., Носиченко Е.И., Фальковская О.Т., Хиля В.П., *ХТС* **1995** (3) 322.
122. Ищенко В.В., Шуляк Т.С., Хиля В.П., *ХТС* **2002** (3) 306.

Илиды серы в синтезе гетероциклических соединений

Карцев В.Г.¹, Лакеев С.Н.², Майданова И.О.², Галин Ф.З.²,
Толстиков Г.А.³

¹*InterBioScreen*

119019, Москва, а/я 218

²*Институт органической химии Уфимского научного центра РАН*

450054, Уфа, просп. Октября, 71

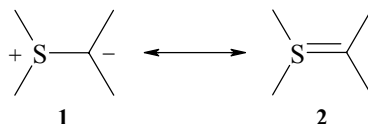
³*Новосибирский Институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова*

Сибирского отделения РАН

630090, Новосибирск, просп. акад. Лаврентьева, 9

Введение

Поиск новых реакционноспособных синтонов для целенаправленного синтеза гетероциклических соединений остается актуальной задачей. В этой связи весьма перспективным представляется направление, связанное с использованием для синтеза гетероциклов реакционноспособных соединений – илидов серы. Илиды серы – соединения, в которых отрицательно заряженный атом углерода непосредственно связан с положительно заряженным атомом серы. В общем виде они могут быть представлены двумя резонансными структурами – илидной **1** и илено-вой **2** [1].



Большинство илидов серы вполне доступны. Основными методами их получения являются депротонирование сульфониевых солей [2] и взаимодействие сульфидов с диазосоединениями в присутствии катализаторов [2–5]. Илиды серы генерируют либо *in situ*, либо применяют заранее полученные индивидуальные соединения. Стабилизация илидов достигается за счет делокализации электронной плотности под действием электроноакцепторных заместителей у карбанионного центра [6, 7].

Наибольшее распространение в органическом синтезе получили реакции илидов серы с соединениями, содержащими C=X связи (X = O, C, N). Реакция протекает как нуклеофильное присоединение с последующим 1,3-элиминированием серосодержащей группы и образованием соответствующих эпоксида, циклопропана или азиридина. Данные по этим реакциям подробно освещены в монографии Троста [2] и обзорах [8–13].

В последние годы илиды серы успешно используются в синтезе и модификации гетероциклических соединений с числом атомов в цикле более трех. Как правило, реакции протекают в относительно мягких условиях, с высокой стерео- и

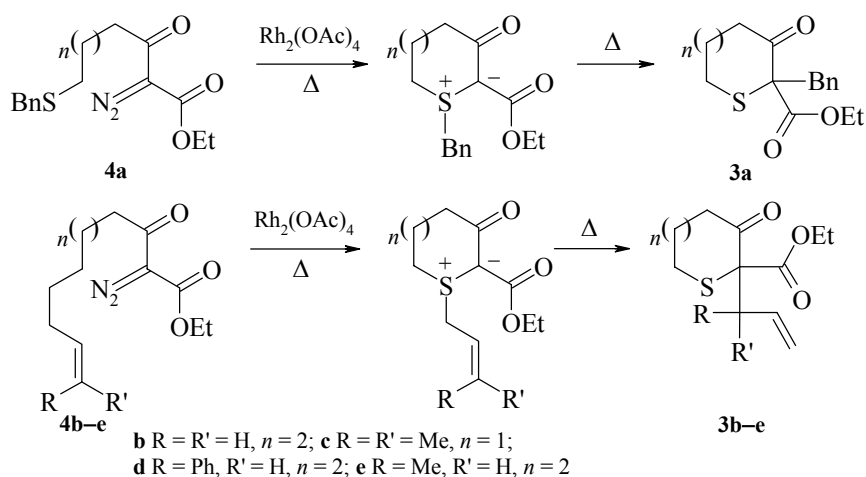
региоселективностью и во многих случаях по препаративной ценности превосходят известные классические методы синтеза гетероциклов. Единственная обзорная статья на эту тему рассматривает публикации до 1985 г. [10]. В работе представлены наиболее интересные литературные данные последних 15 лет по использованию илидов серы в синтезах гетероциклических соединений, систематизированные по типам образующихся гетероциклов. Из рассмотрения авторами исключены реакции илидов, приводящие к образованию трехчленных гетероциклов.

1. Серусодержащие гетероциклы

Цвиттерионный характер сульфониевых илидов определяет их широкое использование в перегруппировочных процессах, позволяющих формировать новые С-С связи часто с высокой стерео- и региоселективностью. В синтезах гетероциклических соединений наибольшее синтетическое применение находят 1,2-перегруппировки Стивенса [3, 14] и 2,3-сигматропные перегруппировки [3, 13–16] циклических илидов серы. Использование перегруппировок илидов серы в синтезе циклических соединений стало особенно перспективным в связи с развитием карбенового метода генерирования циклических сульфоилидов. Образование илидов происходит за счет электрофильного присоединения к атому серы карбеноидной частицы, генерируемой из диазогруппы под действием соединений переходных металлов (преимущественно Rh или Cu) [3].

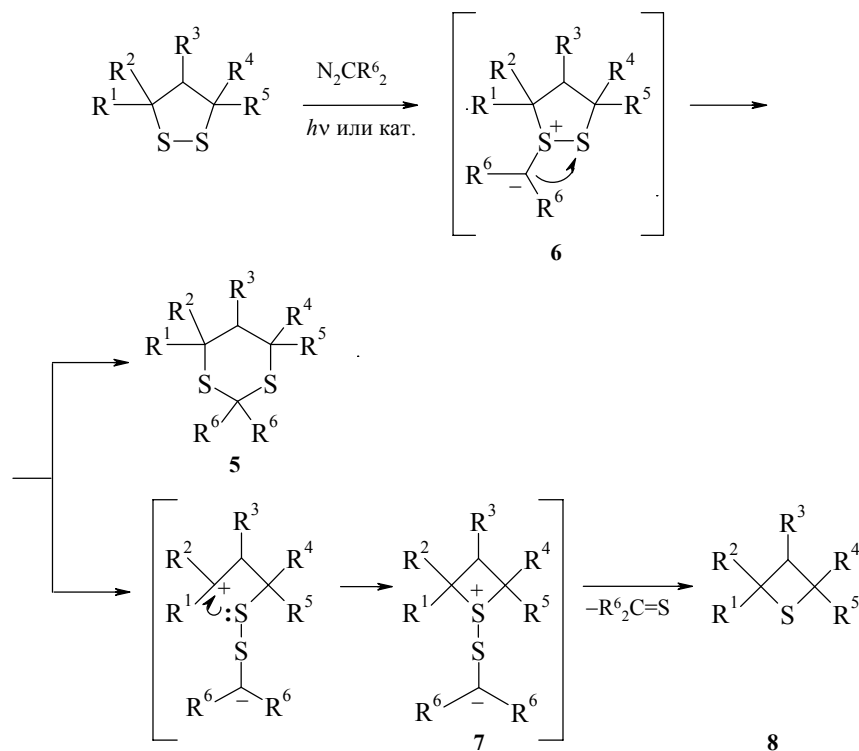
Так, замещенные шести-семичленные циклические тиоэферы **3a–e** получены при термической перегруппировке илидов серы с выходами 40–60% [17, 18]. Илиды генерировали внутримолекулярной циклизацией диазосульфидов **4a–e** в присутствии ацетата родия. В случае бензильного заместителя при атоме серы продукт **3a** образуется в результате 1,2-сдвига, тогда как продукты **3b–e** с аллильным заместителем образуются в результате 2,3-сигматропной перегруппировки (схема 1).

Схема 1



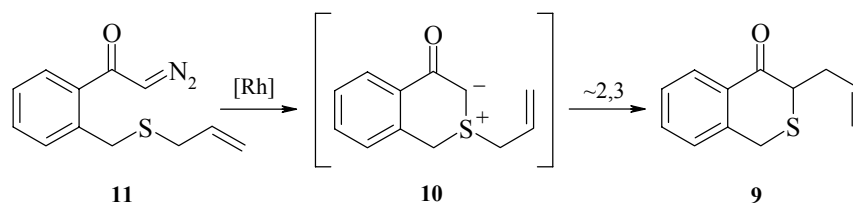
Замещенные 1,3-дитианы **5** синтезированы 1,2-перегруппировкой 1,2-дитиолановых илидов **6**, протекающей с разрывом связи S-S [19]. Если циклические дисульфиды содержат более четырех заместителей, в илидах **6** может происходить разрыв связи C-S. Последующее десульфирование интермедиатов **7** приводит к тистанам **8** (схема 2).

Схема 2



Предложен мягкий и эффективный метод синтеза 3-аллилизотиохроман-4-она **9** 2,3-сигматропной перегруппировкой циклического илида серы **10**, образующегося при внутримолекулярной циклизации диазосульфида **11** под действием родиевого катализатора [20] (схема 3).

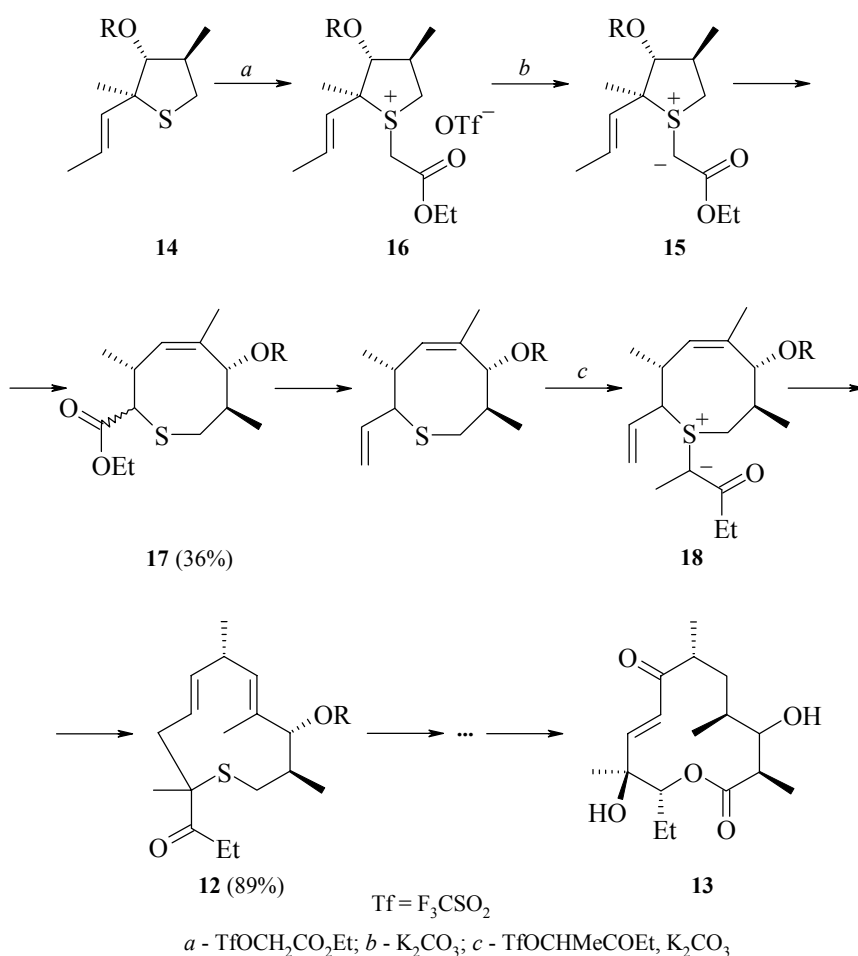
Схема 3



Для синтеза макроциклических серусодержащих соединений перспективным является метод, основанный на 2,3-сигматропных перегруппировках циклических аллилсульфониевых илидов, которые протекают с расширением цикла [15, 21].

Так, синтез производного тиациклоундека-4,7-диена **12**, предшественника агликона макролидного антибиотика метимицина – метинолида **13**, осуществлен исходя из тетразамещенного тиолана **14** [22–24]. Перегруппировка илида **15**, полученного из соли **16**, дает тиациклооктен **17**, из которого в несколько стадий синтезируют илид **18**. Последующая стереоселективная 2,3-сигматропная перегруппировка илида **18** приводит к (Z)-тиациклоундекадиену **13** (схема 4).

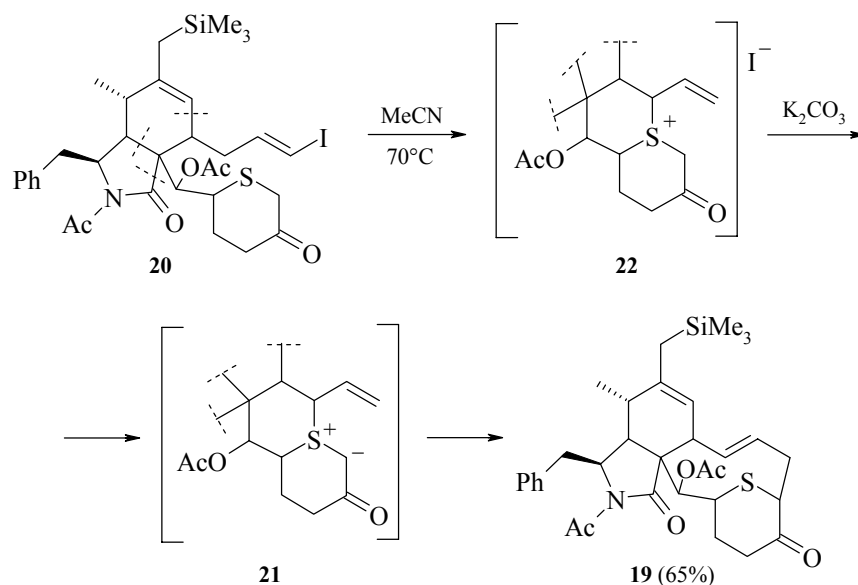
Схема 4



2,3-Сигматропная перегруппировка бициклических аллилсульфониевых илидов, приводящая к производным тиацикло[6,3,1]-ундец-3-ена **19**, использована этими же авторами в полном синтезе цитохалазинов [25, 26]. Исходным веществом

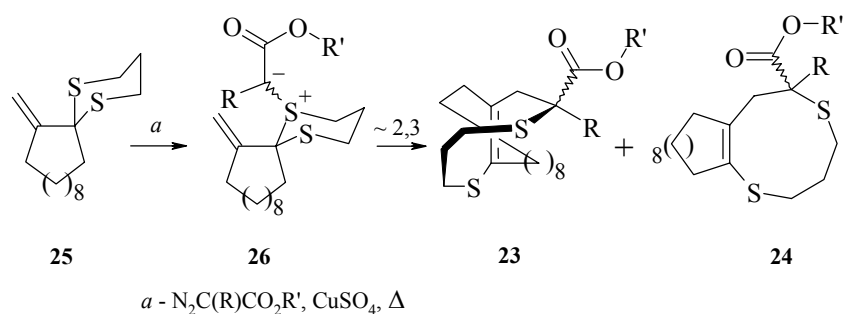
послужил винильный иодид **20**. Ключевой стадией в этом синтезе является перегруппировка илида **21**, полученного из сульфониевой соли **22** при ее обработке поташом (схема 5).

Схема 5



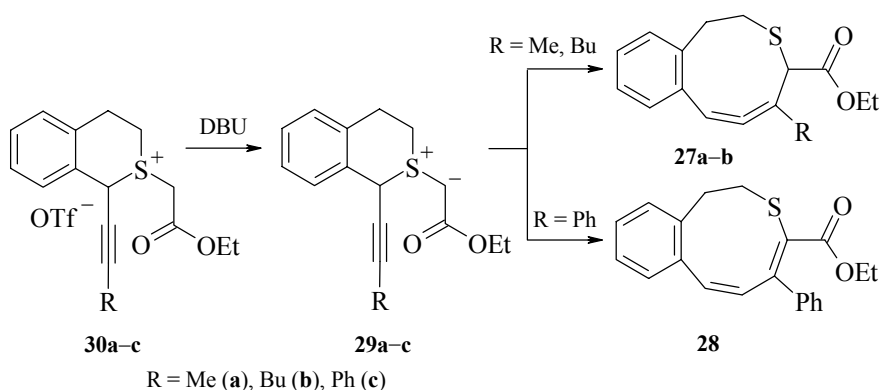
Осуществлен синтез труднодоступных бициклических непредельных дисульфидов **23**, **24** с мостиковой двойной связью, так называемых битвинаненовых структур [27, 28]. При нагревании дитиокетала **25** с диазоацетатом в присутствии CuSO_4 получается илид **26**, который в результате 2,3-сигматропной перегруппировки образует два геометрических изомера **23** и **24** в соотношении 4 : 1 (схема 6).

Схема 6



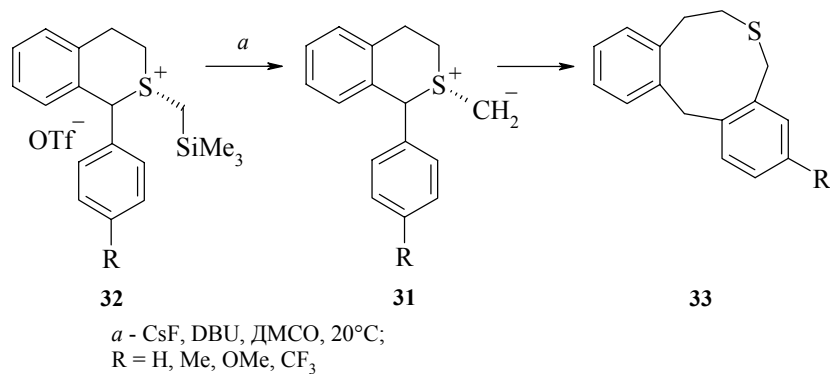
Производные бензотионинов **27a–b**, **28** синтезированы 2,3-сигматропной перегруппировкой ацетиленовых илидов **29a–c**, полученных из бициклических солей **30a–c** [29]. Строение продуктов зависит от характера заместителя при тройной связи. Илиды с алкильными заместителями **29a, b** превращаются в алленовые сульфиды **27a, b**, тогда как арильный заместитель способствует изомеризации в 1,3-диены **28** (схема 7).

Схема 7



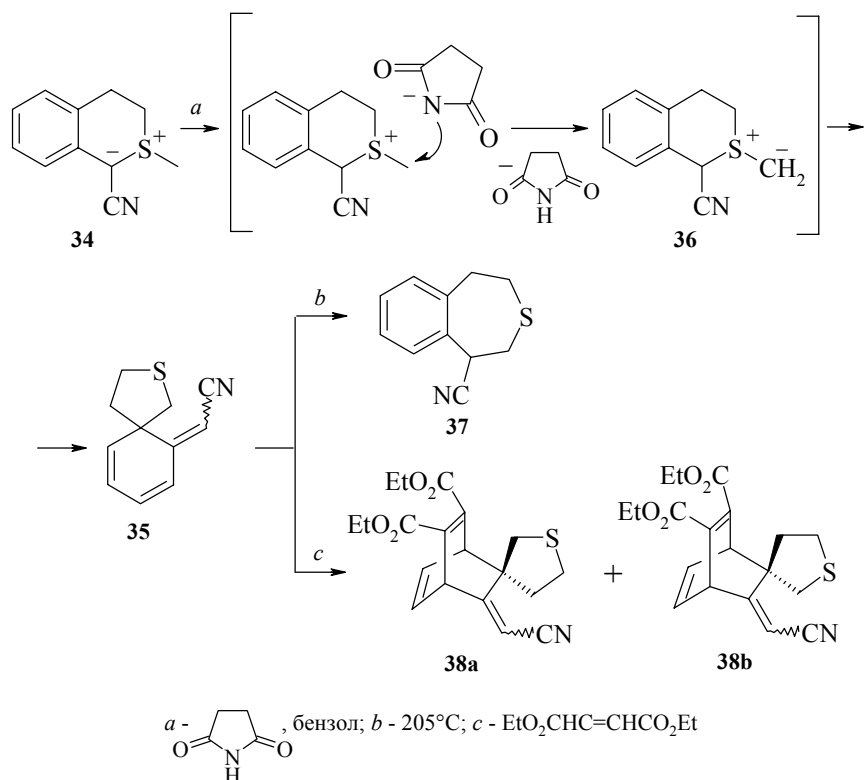
Перегруппировка Соммле–Хаузера арилзамещенных илидов **31**, образующихся при десилировании солей **32**, дает 3-замещенные 7,8-дигидро-5*H*,13*H*-дibenzo[*c,f*]тионины **33** [30] (схема 8).

Схема 8



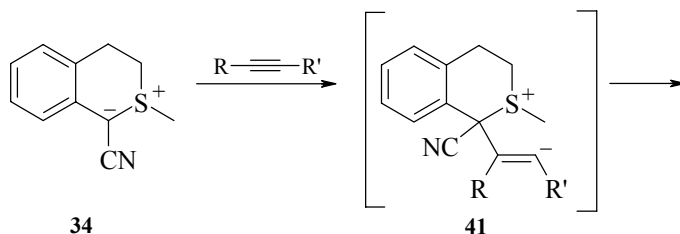
Перегруппировка цианстабилизированного илида **34** происходит по-иному, с образованием спиро[4,5]тиекинового производного **35** [31]. При взаимодействии илида **34** с сукцинимидом образуется экзоциклический метилид **36**, 2,3-сигматропная перегруппировка которого приводит к соединению **35**. При термоллизе соединение **35** изомеризуется в тетрагидротиопин **37**, а при взаимодействии с эфиром ацетилендикарбоновой кислоты дает циклоаддукты **38a, b** (схема 9).

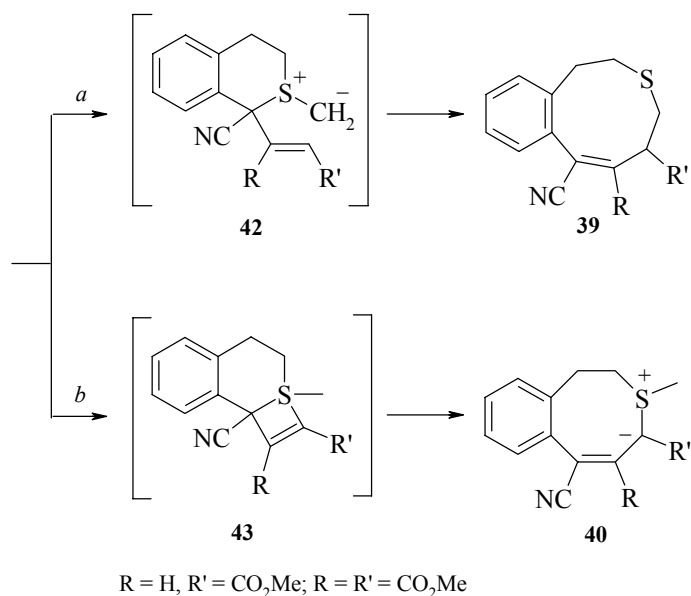
Схема 9



При взаимодействии 1-цианоилидов **34** с активированными ацетиленами получается смесь соединений **39** и **40** (~1 : 1) с общим выходом 75% [31]. Согласно механизму реакции в качестве промежуточного соединения образуется цвиттер-ион **41**, который изомеризуется по двум разным направлениям. При внутримолекулярном депротонировании S-метильной группы (путь *a*), образуется ирид **42**, 2,3-сигматропная перегруппировка которого приводит к соединению **39**. За счет нуклеофильной атаки винильного аниона на положительно заряженный атом серы образуется нестабильный σ -сульфурановый интермедиат **43**, превращающийся в ирид **40** (схема 10).

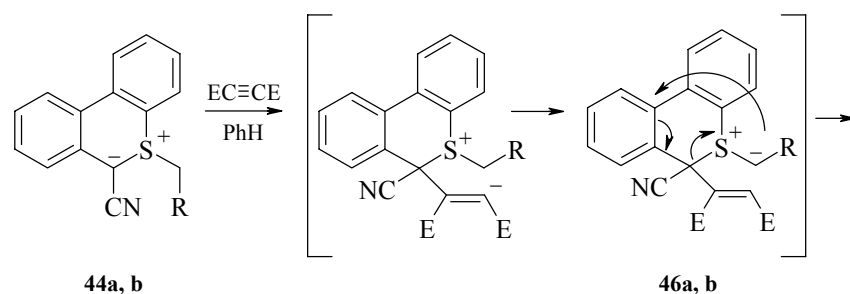
Схема 10

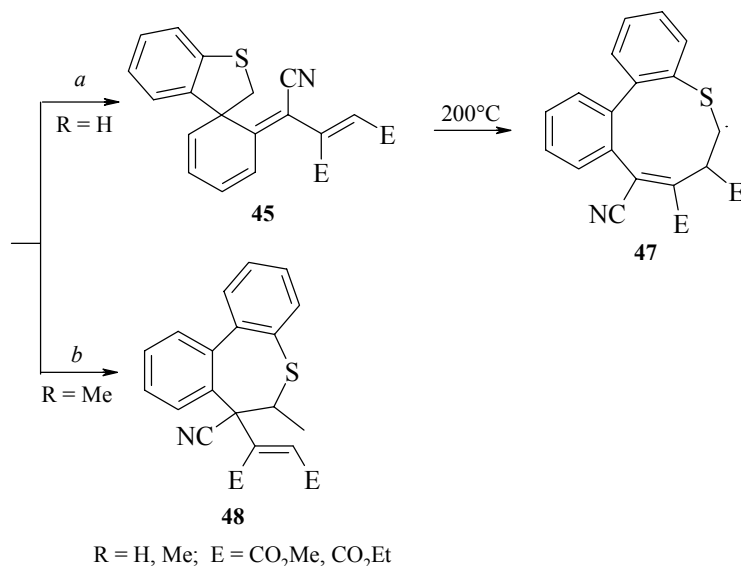




Реакция цианстабилизированного трициклического илида серы **44a** – производного тиафенантрена – с активированными ацетиленами протекает с образованием спироциклических соединений **45** (до 31%) [32]. Соединения **45** образуются в результате атаки карбаниона промежуточного илида **46a** на атом C(4) и одновременным разрывом связи C(10)-S (перегруппировка Соммле–Хаузера). При нагревании соединения **45** претерпевают 1,5-перегруппировку, давая дибензотиониновые производные **47** с выходом до 95%. В случае этильного заместителя у атома серы в соединении **46b** возникает стерическое препятствие для такой 2,3-сигматропной перегруппировки, и в результате протекает 1,2-перегруппировка Стивенса с образованием продукта расширения цикла **48** (путь *b*) (схема 11).

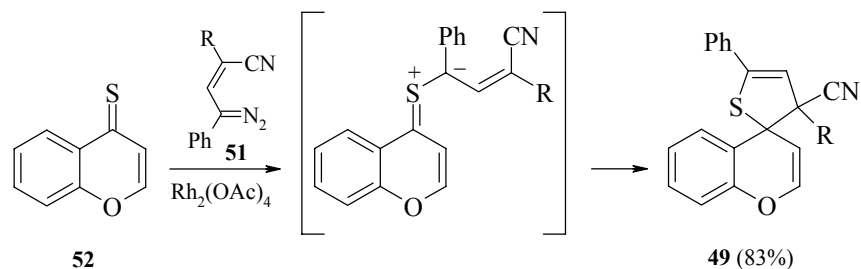
Схема 11

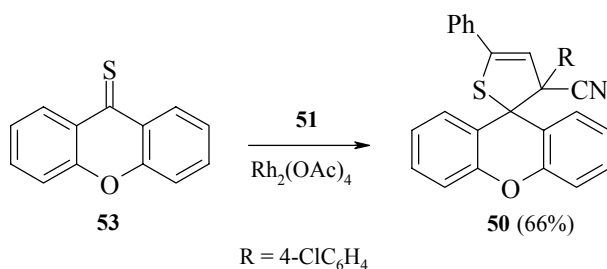




В последнее время появилось много публикаций, посвященных синтезам гетероциклических соединений с участием тиокарбонильных илидов. Тиокарбонильные илиды – доступные, весьма реакционноспособные промежуточные соединения, которые легко подвергаются перегруппировкам, вступают в реакции циклоприсоединения с диполярофилами и в реакции 1,3- и 1,5-электроциклизации. Эти реакции, как правило, проходят с высокой регио- и стереоселективностью. Описано несколько способов получения тиокарбонильных илидов: реакции 1,3-диполярного циклоприсоединения диазосоединений к тиокетонам с образованием 1,3,4-тиодиазолинов и последующим элиминированием азота [33]; присоединение тиокетонов к оксиранам [34]; фотоизомеризация арилвиниловых сульфидов [35]; взаимодействие диазосоединений с тиокетонами в присутствии катализаторов [36]. Так, производные дигидротиофена **49** и **50** получены 1,5-электроциклизацией винилтиокарбонильных илидов (схема 12), образующихся при взаимодействии диазосоединения **51** с тиохромоном **52**, **53** [37].

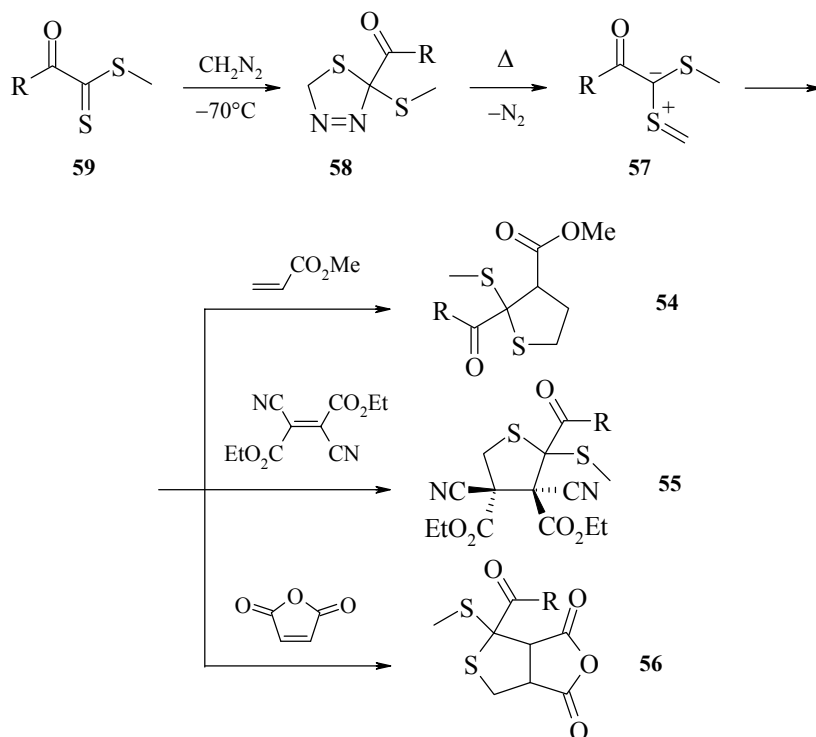
Схема 12





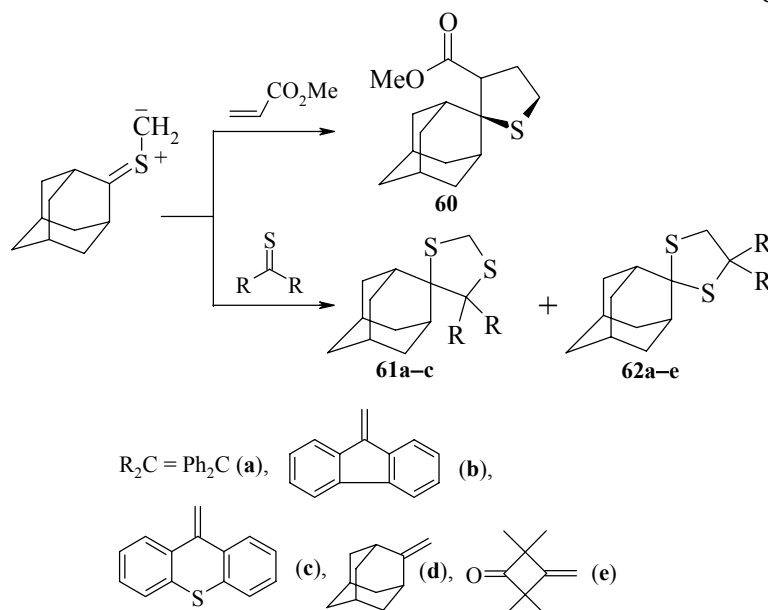
При взаимодействии тиокарбонильных илидов с диенофилами с высоким выходом и региоселективностью образуются продукты 1,3-диполярного циклоприсоединения. Этим методом были получены замещенные тиоланы **54–56** [38]. Исходные илиды **57** генерировали нагреванием тиадиазолинов **58**, полученных в реакции тиокетонов **59** с диазометаном (схема 13).

Схема 13



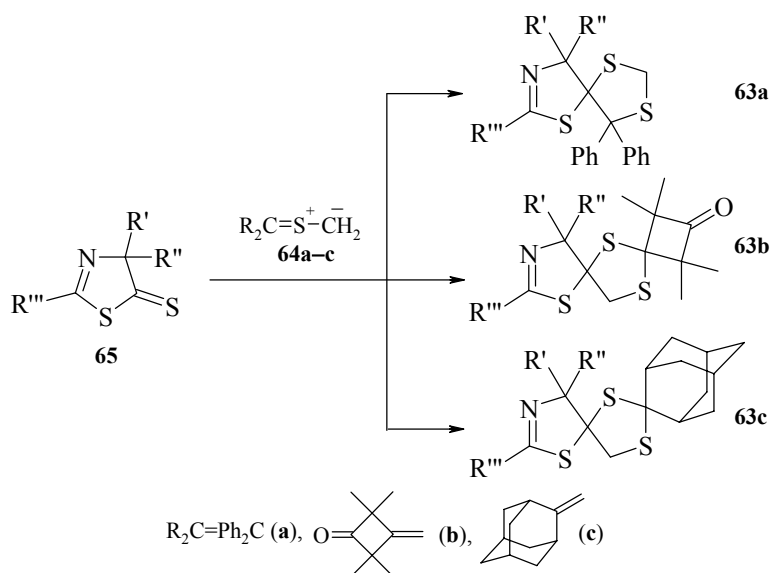
Аналогично были получены замещенный тиолан **60** и 1,3-дитиоланы **61a–c** и **62a–c** [39] (схема 14).

Схема 14



С высоким выходом и региоселективностью получены 1,3-дитиолановые спироциклические циклоаддукты **63a–c** реакцией 1,3-диполярного циклоприсоединения тиокарбонильных илидов **64a–c** с тиазол-5(4*H*)-тионами **65** [40] (схема 15).

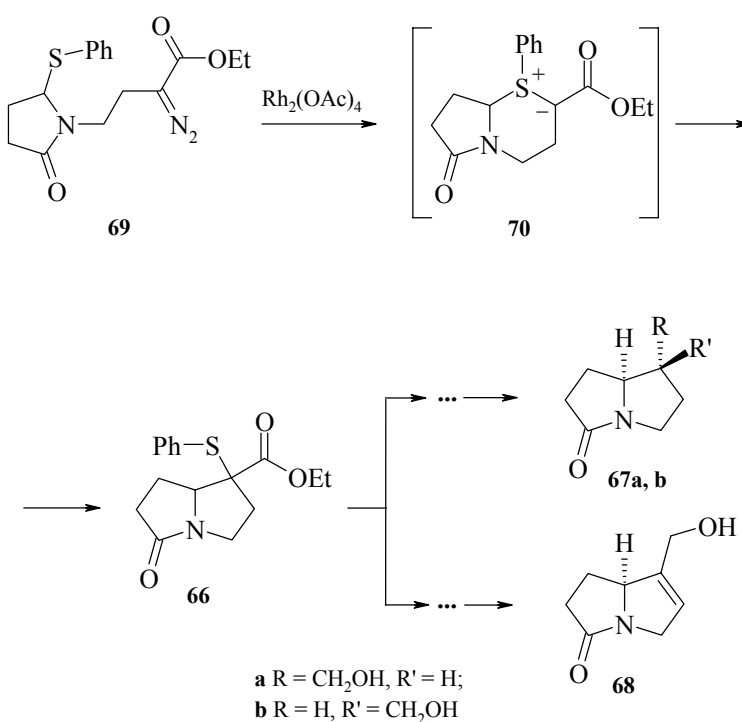
Схема 15



2. Синтез и модификация азотсодержащих гетероциклов

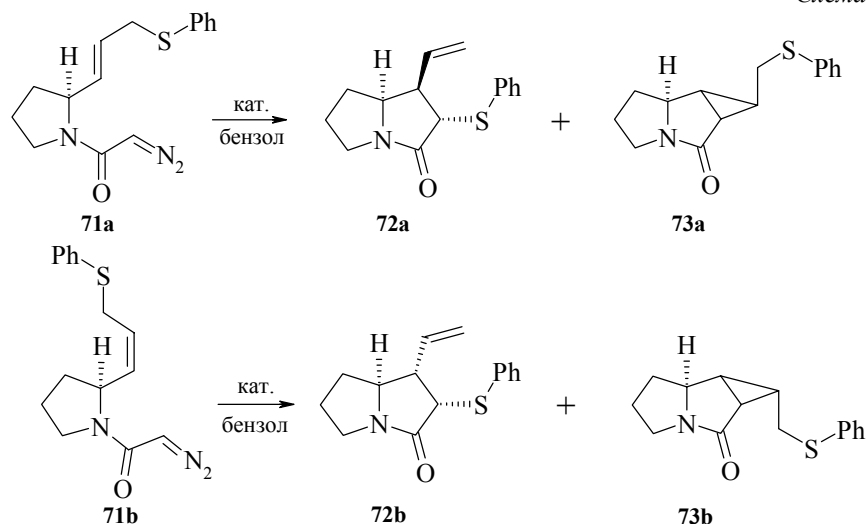
Синтез азабициклооктана **66** – ключевого соединения для получения пирролизидиновых алкалоидов ($\pm$)-трахелантамедина **67a**, ($\pm$)-изоретронеканолола **67b** и ($\pm$)-супенидина **68** осуществлен внутримолекулярной циклизацией диазосульфида **69** [41, 42]. Образующийся циклический илид **70** в результате 1,2-перегруппировки превращается в продукт **66** (схема 16).

Схема 16



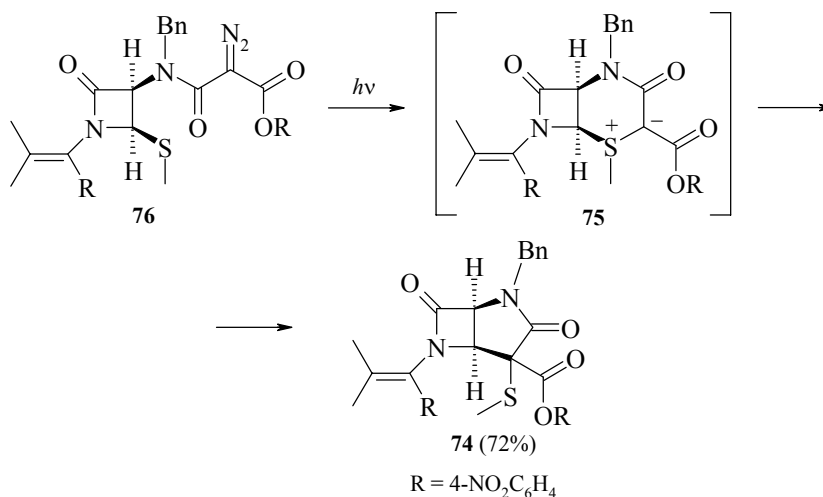
В работе [43] исследованы стереоселективные реакции диазосульфидов **71a, b** под действием родиевых, медных и палладиевых катализаторов, протекающие с образованием соединений пирролизидинового ряда **72a, b** и **73a, b**. Показано, что природа используемого катализатора значительно влияет на направление реакции. В случае капролактама родия ($\text{Rh}_2(\text{Cap})_4$) преимущественно образуется циклический илид, 2,3-сигматропная перегруппировка которого дает азабициклооктаны **72a, b**. Использование же катализаторов с электроноакцепторными лигандами ($\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, $\text{Cu}(\text{acac})_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$) позволяет преимущественно или селективно получать трициклические соединения **73a, b** – продукты реакции внутримолекулярного циклопропанирования (схема 17).

Схема 17



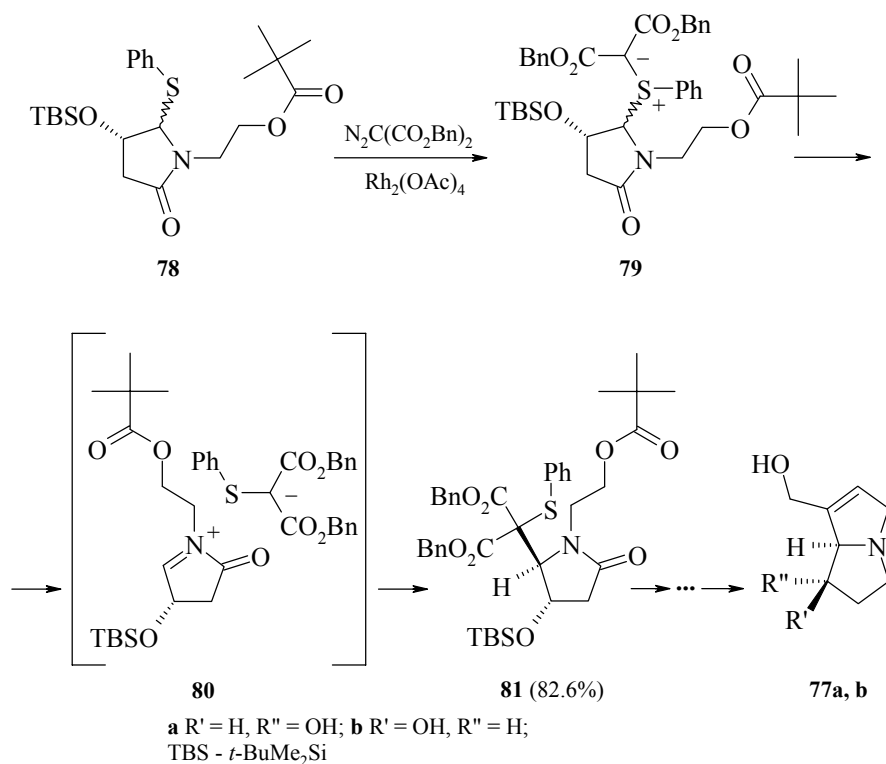
Высокая стереоселективность 1,2-перегруппировок и введение в указанные реакции хиральных сульфидов открывают широкие возможности для их использования в асимметрическом синтезе [14]. В частности, перегруппировки Стивенса позволяют решить такую ключевую проблему в синтезе природных азотсодержащих соединений, как стереоселективное формирование новых C-C связей в α-положении к атому азота. Так, на примере синтеза бициклического β-лактама **74** продемонстрирован новый подход к 6-амидокарбопенициллиновым антибиотикам [44]. Фотолиз диазокетона **76** приводит к илиду **75**, который после перегруппировки дает соединение **74** со стереоселективным образованием новой связи C-C (схема 18).

Схема 18



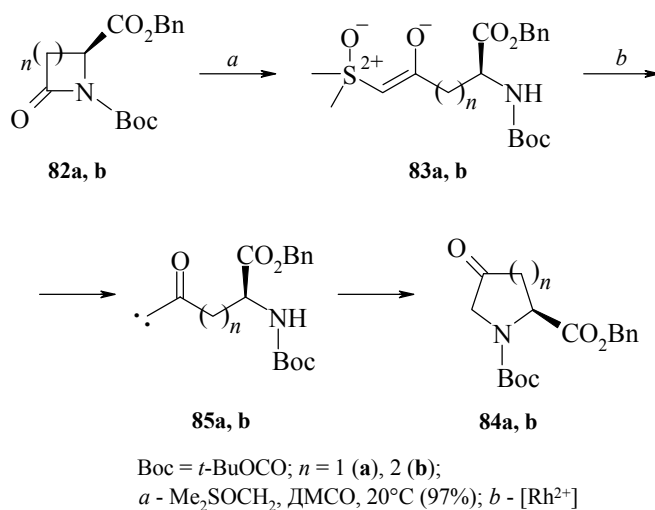
Развивая синтетический подход, использованный в предыдущей работе, авторы провели стереоселективный синтез алкалоидов (+)-гелиотридина **77a** и (+)-ретронецина **77b** [45]. Оптиически активный сульфид **78**, легко получаемый из (S)-яблочной кислоты, в каталитической реакции с α -дiazомалонатом образует илид **79**, 1,2-перегруппировка которого протекает с высокой стереоселективностью. Полагают, что в этой реакции первоначально происходит разрыв связи C-S и образуется ацилиминиевая соль **80**. Нуклеофильная атака карбанионом связи C=N происходит преимущественно с наименее экранированной стороны (схема 19), в результате чего образуется производное 2,3-*транс*-пирролидона **81**, на основе которого были получены алкалоиды **77a, b** (схема 19).

Схема 19



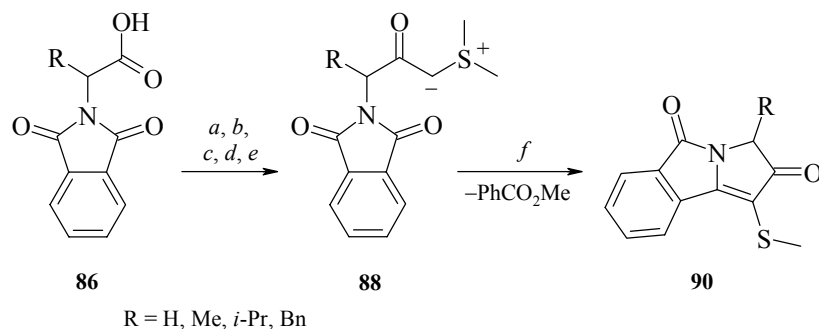
Предложен [46, 47] новый подход к стереоселективному синтезу синтетических аминокислот из хиральных лактамов. При взаимодействии активированных хиральных β -лактамов **82a, b** с диметилсульфоксонийметилидом легко образуются β -кетосульфоксониевые илиды **83a, b**. Последние под действием родиевых катализаторов стереоселективно дают производные 4-оксопирролидина **84a** или 5-оксопиперидина **84b**, которые получают в результате циклизации промежуточных карбенов **85a, b**. Соединения **84a, b** использованы в синтезе оптически активных α -аминокислот [48] (схема 20).

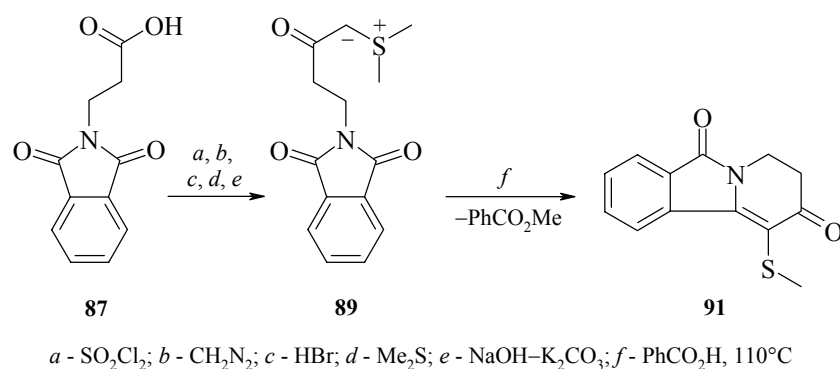
Схема 20



Перспективный путь к синтезу азотсодержащих гетероциклов, в том числе аналогов алкалоидов, открывает реакция внутримолекулярной циклизации фталимидозамещенных карбонилстабилизированных илидов серы [49–56]. Из N-фталлоил- α - **86** и β -аминокислот **87** в условиях реакции Арндта–Эйстерта [57, 58] генерируют бромкетоны, легко образующие соответствующие сульфониевые соли. Внутримолекулярная циклизация стабилизированных илидов **88** и **89**, полученных депротонированием этих солей, происходит при нагревании в толуоле с эквимолярными количествами бензойной кислоты [53]. В результате образуются метилтиозамещенные пирролизидин- **90** и индолизидиндионы **91** (схема 21). Важно отметить, что при использовании оптически активных илидов рацемизация не происходит.

Схема 21

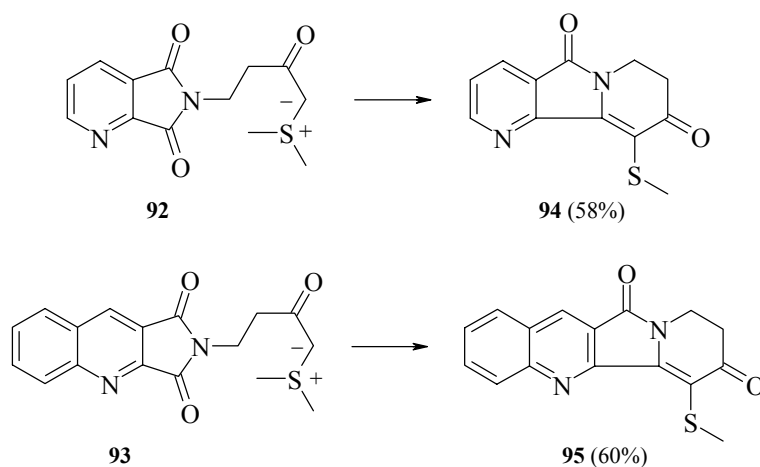




Более длинноцепочечные илиды серы, полученные из γ - и δ -аминокислот, не циклизуются [53], равно как и илиды, в которых вместо фталимидного присутствует тетрагидрофталимидный или сукцинимидный фрагменты [54].

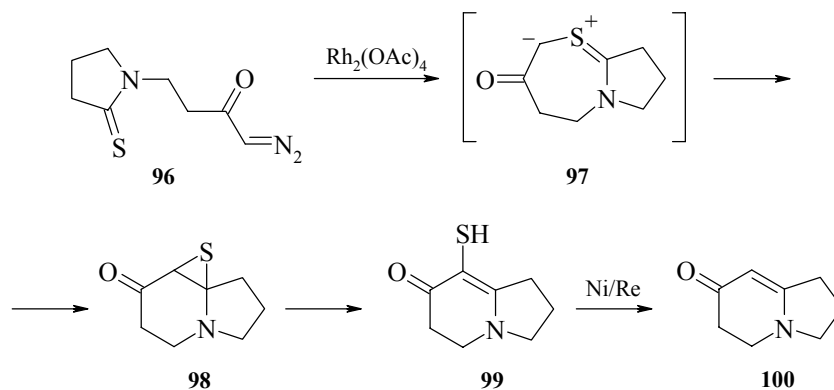
Илиды **92**, **93** синтезированные из β -аланина и ангидридов пиридин-2,3-дикарбоновой [55] и хинолин-2,3-дикарбоновых [56] кислот, в условиях реакции циклизации селективно образуют соответственно три- и тетрациклические продукты **94**, **95** [55, 56] (схема 22).

Схема 22



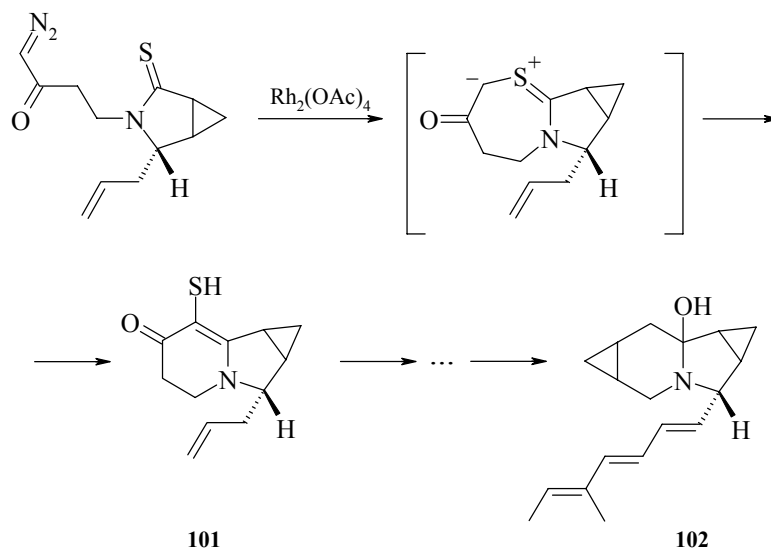
Успешное использование тиокарбонильных илидов в синтезе природных алкалоидов продемонстрировано в работах [59–63]. Так, из диазокетона **96** в присутствии ацетата родия генерируется нестабилизированный илид **97**, переходящий в эписульфид **98**. Изомеризация последнего приводит к кетотиолу **99** (схема 23), при десульфировании которого никелем Ренея образуется дигидропиридон **100** [59].

Схема 23

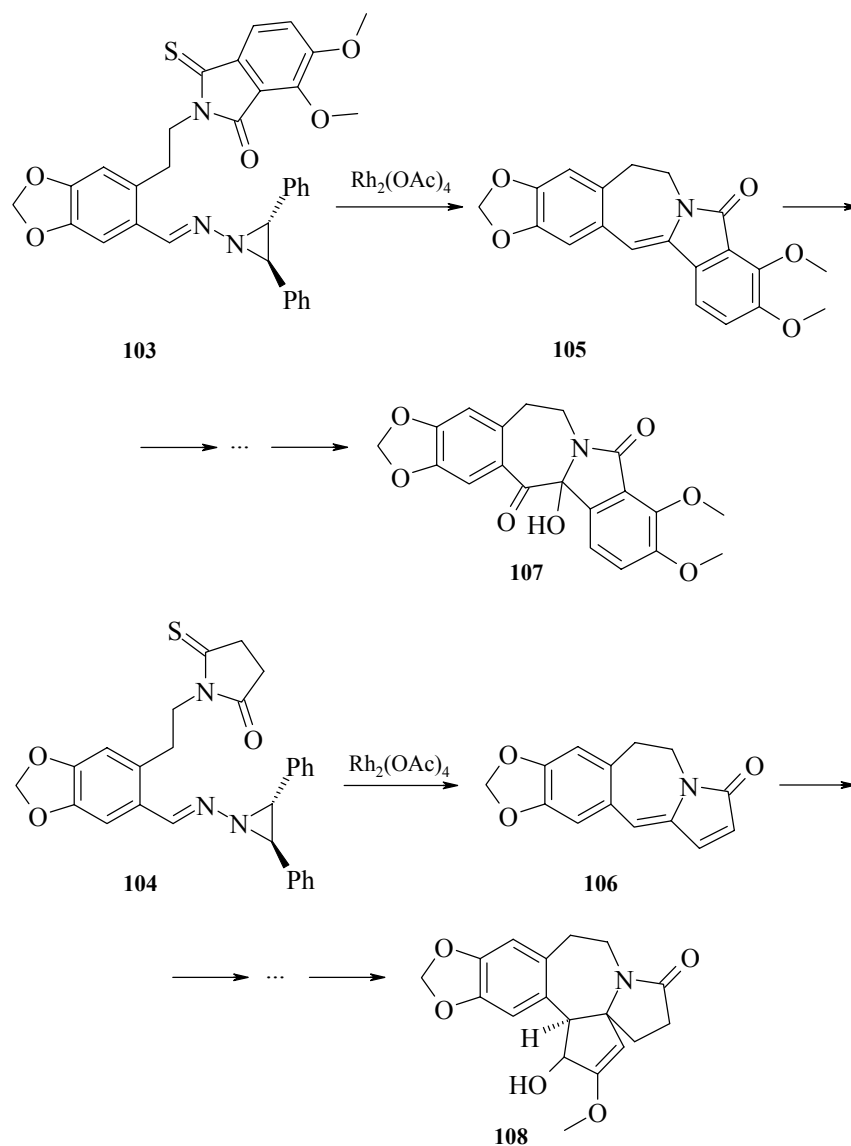


По этой же методике получен дигидропиридон **101** – ключевой синтон в полном синтезе антибиотика индолизомидина **102** [60, 61] (схема 24).

Схема 24



Циклизацией гидразонов **103**, **104**, синтезированных из замещенных бензальдегидов и N-амино-1,2-дифенилазиридина, получены соединения **105**, **106** – ключевые синтоны в синтезе алкалоидов хиленина **107** [62] и цефалотаксина **108** [63]. Реакция также идет через промежуточное образование циклических тиокарбонильных илидов (схема 25), с последующей их перегруппировкой и десульфированием.

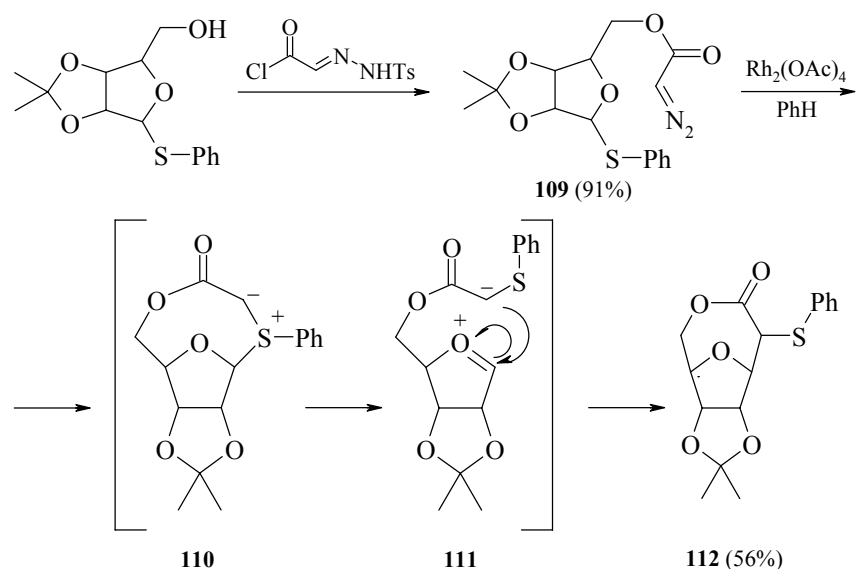


Кислородсодержащие гетероциклы

Новый метод получения лактонов с использованием внутримолекулярной перегруппировки циклических сульфониловых илидов предложен в работе [64]. Диазосульфид **109** при кипячении в бензоле с каталитическим количеством ацетата родия через илид серы **110** и оксониевый интермедиат **111** превращается в лактон

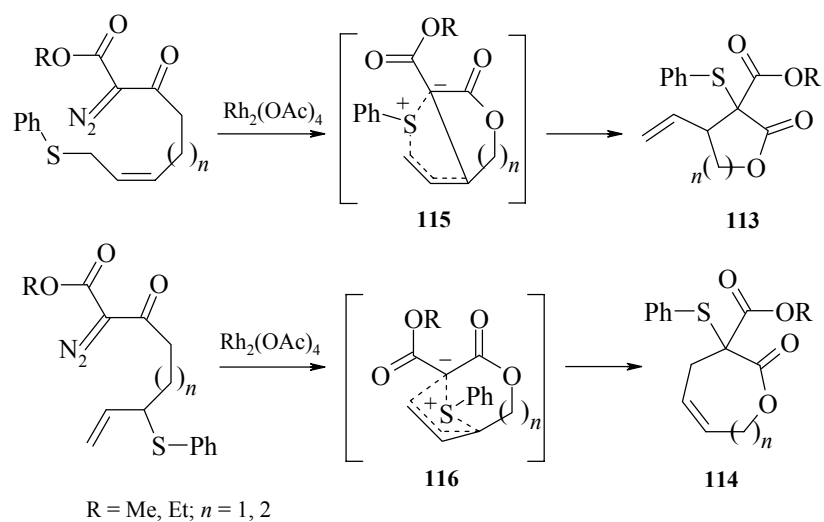
112 – ключевое соединение в синтезе нуклеозидного антибиотика (+)-шоудомидина (схема 26).

Схема 26



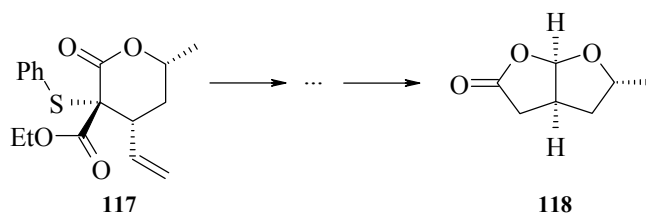
Замещенные пяти-, восьмичленные лактоны **113** и **114** (схема 27) получены 2,3-сигматропной перегруппировкой аллилсульфониевых илидов **115**, **116**, образующихся из соответствующих диазоэфиров под действием ацетата родия [65–68].

Схема 27



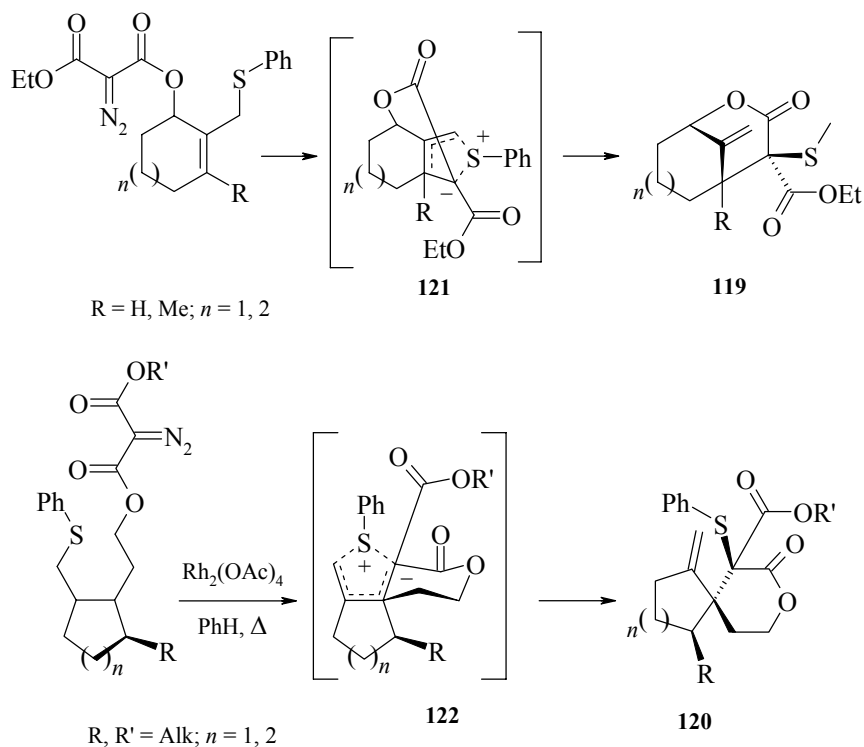
На основе валеролактона **117** (схема 28), полученного по вышеприведенной схеме, осуществлен стереоселективный синтез пергидрофуру[2,3-*b*]фурана **118** [67].

Схема 28



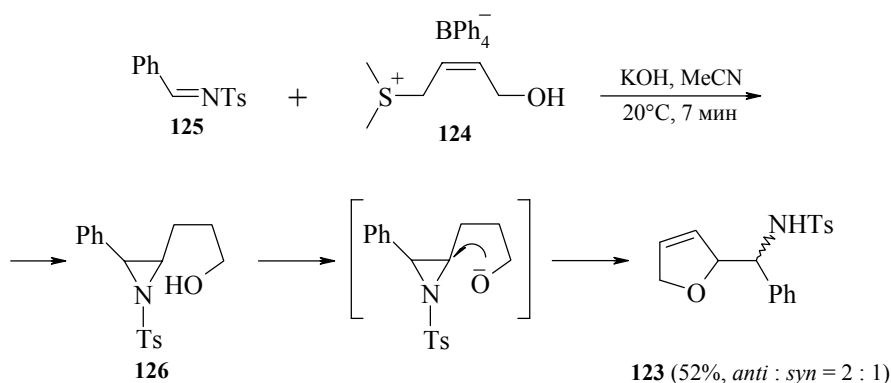
С использованием илидного метода реализован новый синтез мостиковых δ -лактонов **119** [69] и спиросочлененных пяти- и шестичленных лактонов **120** [70], имеющих спироциклический центр в β -положении. Реакция протекает через образование и 2,3-сигматропную перегруппировку циклических аллилсульфониевых илидов **121**, **122** (схема 29).

Схема 29



Простой и эффективный метод получения замещенного 2,5-дигидрофурана **123** описан в работе [71]. Ирид серы, генерируемый из *цис*-4-гидроксипут-2-енил-диметилсульфониевой соли **124**, реагирует с N-тозилимином **125** с образованием производного азиридина **126**. Далее за счет атаки внутреннего нуклеофила происходит раскрытие азацикла и циклизация в 2,5-дигидрофуран **123** (схема 30). При использовании *транс*-изомера сульфониевой соли **124** образуется только производное азиридина.

Схема 30

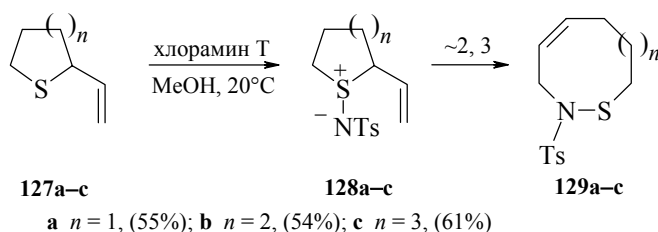


Синтез гетероциклов с двумя различными гетероатомами

Применение 2,3-сигматропных перегруппировок позволяет осуществить синтез макроциклических гетероциклов с двумя гетероатомами, которые сложно, а иногда и невозможно получить другими методами.

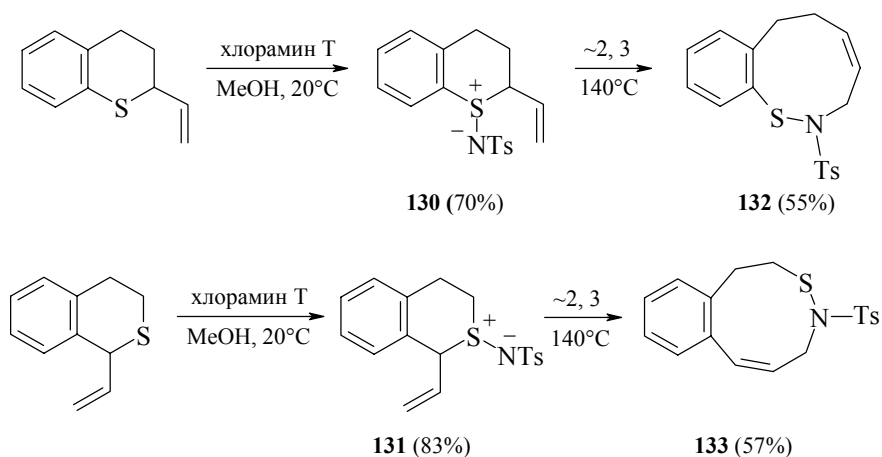
Так, при обработке сульфидов **127a–c** хлорамином Т в метаноле при комнатной температуре образуются α-винилиминосурфуровые илиды **128a–c**, которые при термической перегруппировке дают азатиаклены **129a–c** [72]. Следует отметить, что 2-винилтиепан **127c** ($n = 3$) при обработке хлорамином Т дает конечный продукт **129c** уже при комнатной температуре (схема 31).

Схема 31



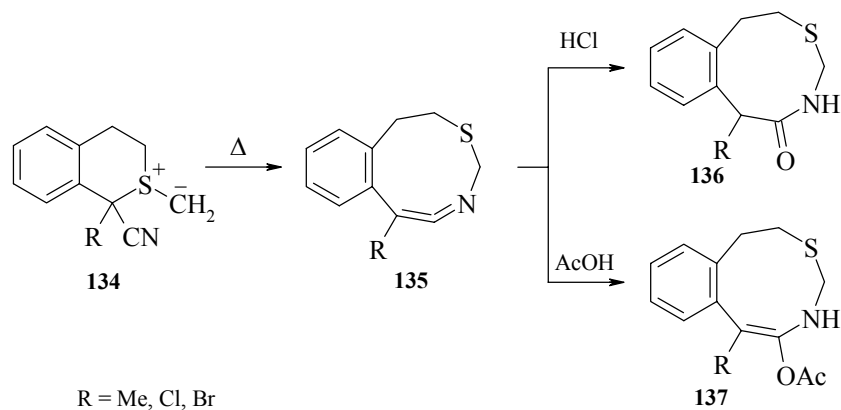
Бензопроизводные иминосульфураны **130** и **131** в этих же условиях образуют 1,2- **132** и 3,4-бензотиазонины **133** [72] (схема 32).

Схема 32



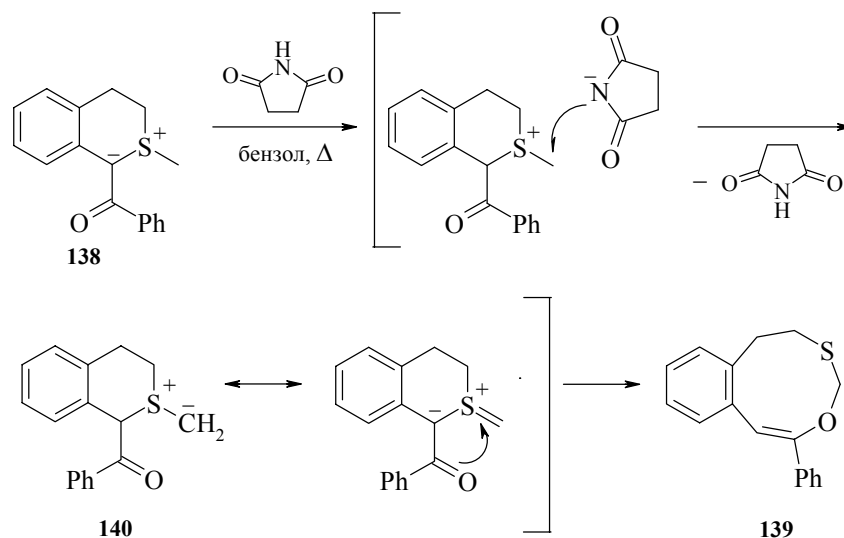
2,3-Сигматропная перегруппировка цианстабилизированного илида **134** протекает с участием связи $\text{C}\equiv\text{N}$ и дает циклические кетенимины **135**. Последние при кислотном гидролизе образуют амиды **136** или енолацетаты **137** [31]. Необходимо отметить, что, как упоминалось выше, при $\text{R} = \text{H}$ перегруппировка проходит иначе, с образованием спиро[4,5]тиекина **35** (схема 33).

Схема 33



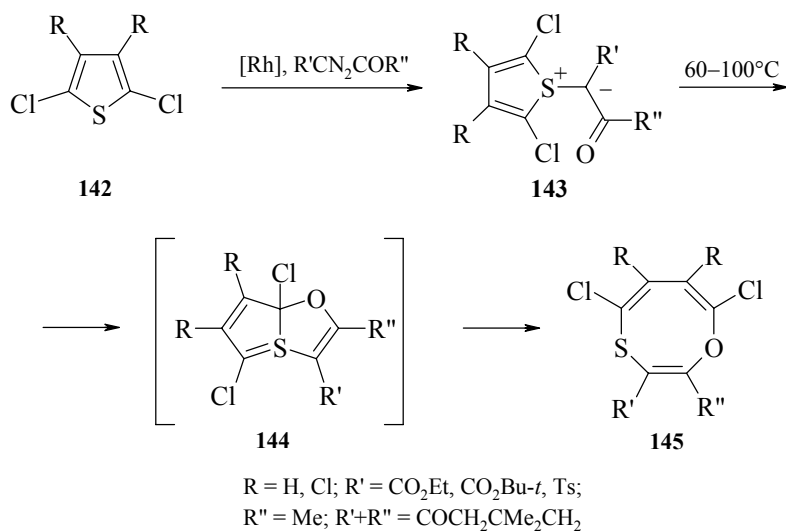
В случае бензильного заместителя в первом положении илида **138** с высоким выходом образуется бензоксатиониновое производное **139** [73]. Механизм реакции включает 2,3-сигматропную перегруппировку промежуточного экзоциклического илида **140** (схема 34), образующегося при взаимодействии **138** с сукцинимидом.

Схема 34



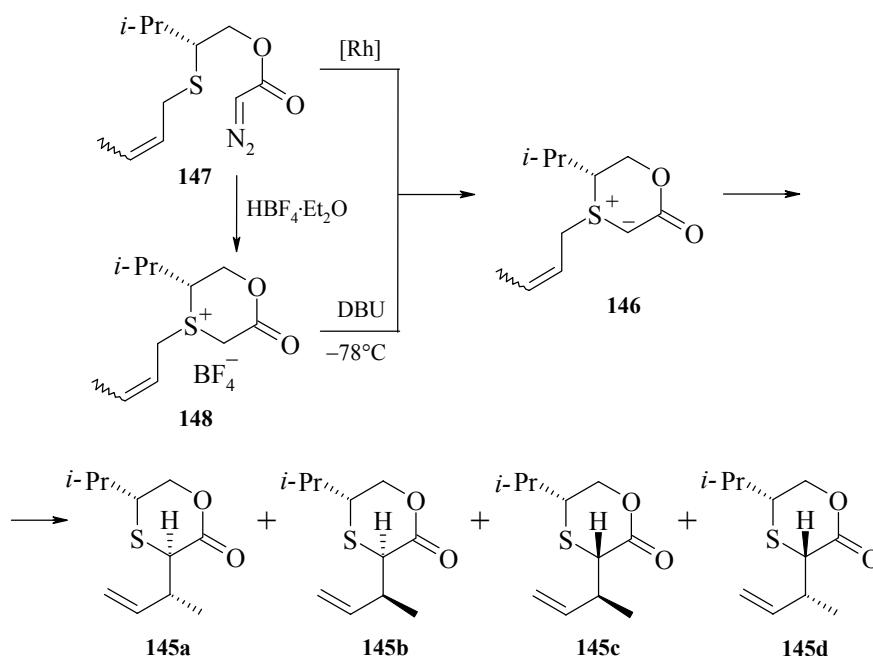
Синтез новой гетероциклической системы – 1,4-оксатиокина **141** – осуществлен путем взаимодействия 2,5-дихлортиофенов **142** с диазокетонами в присутствии родиевых катализаторов [74, 75]. Схема реакции включает образование илидов серы **143** и их последующую термическую 2,3-сигматропную перегруппировку, протекающую через интермедиаты **144**. Интересно отметить, что при взаимодействии с диазокетонами тиофенов, не содержащих атомов хлора в положениях 2 и 5 (схема 35), оксатиокиновые производные не образуются.

Схема 35



Описан синтез оптически активных тиоксаноновых соединений **145a–d**, основанный на 2,3-сигматропной перегруппировке оптически чистого циклического илида серы **146**, протекающей с высокой асимметрической индукцией [76, 77]. Полученный из L-валина аллилтиодиазоэфир **147** (*Z*- **147**, *E*- **147**) преобразуется в соответствующий циклический илид серы **146** либо путем внутримолекулярной циклизации на родиевом катализаторе, либо депротонированием сульфониевой соли **148** (*Z*- **148**, *E*- **148**). Последующая перегруппировка илида приводит к образованию четырех возможных тиоксанонов **145a–d**. Наилучший выход и диастереоселективность достигаются при депротонировании тиоксониевой соли **148** (схема 36).

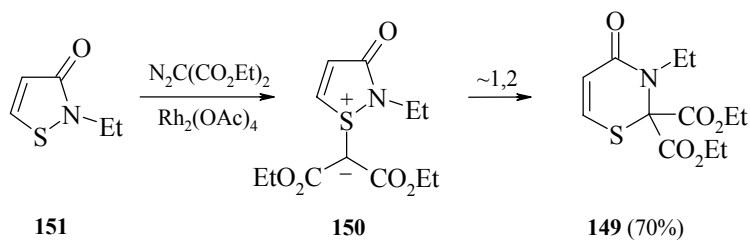
Схема 36



Соединение	Реагент	Выход	145a	145b	145c	145d
1. <i>Z</i> - 147	Rh ²⁺	35%	84	8	7	1
2. <i>E</i> - 147	Rh ²⁺	28%	10	83	2	5
3. <i>Z</i> - 148	DBU	66%	94	4	2	следы
4. <i>E</i> - 148	DBU	64%	4	93	1	2

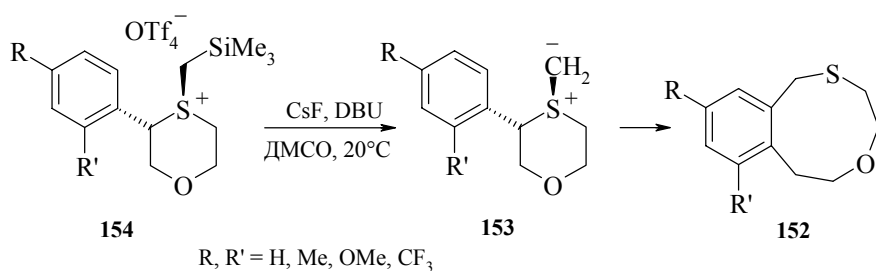
В работе [78] описан интересный метод синтеза 3,4-дигидро-1,3-тиазин-4(2*H*)-она **149** посредством 1,2-перегруппировки дважды стабилизированного циклического илида серы **150**, образующегося при взаимодействии изотиазол-3(2*H*)-она **151** с диазомалоновым эфиром. Это первый пример 1,2 перегруппировки, протекающей с внедрением карбена по связи S-N (схема 37).

Схема 37



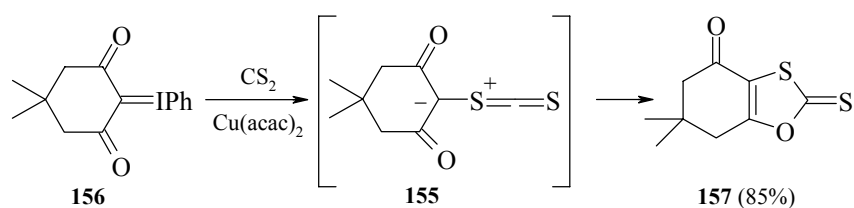
Производные бензоксатионинов **152** получены перегруппировкой Соммле–Хаузера арилзамещенных илидов **153** (схема 38), образующихся при десилилировании солей **154** [79].

Схема 38



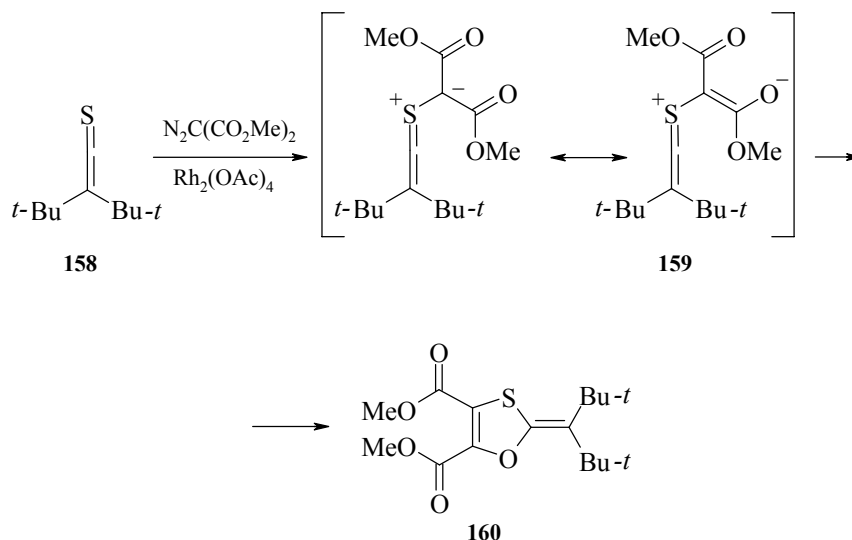
Тиокарбонильный илид **155**, генерируемый *in situ* при нагревании суспензии иодониевого соединения **156** с сероуглеродом в присутствии Cu(acac)₂, циклизуется с образованием оксатиолового гетероцикла **157** [80] (схема 39).

Схема 39



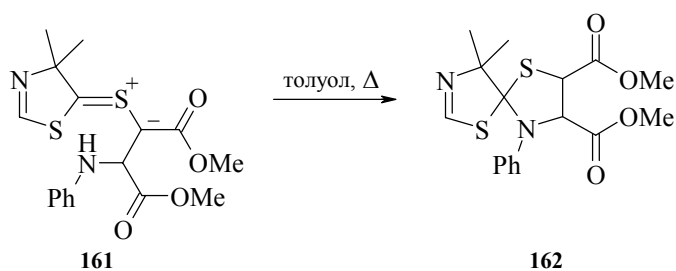
При взаимодействии ди-*трет*-бутилтиокетена **158** с диазомалонатом образуется тиокетеновый илид **159**, который циклизуется в 2-алкилиден-1,3-оксатиолан **160** [81] (схема 40).

Схема 40

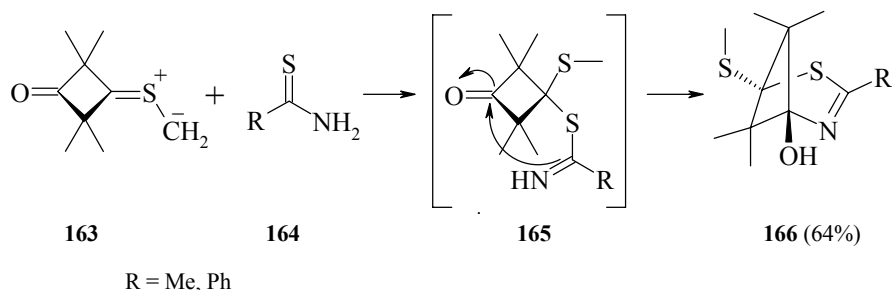


Новый тип циклизации аминзамещенного тиокарбонильного илида **161** (схема 41), описанный в работе [82], открывает путь к 1,6-дитиа-3,9-дiazаспиро-[4,4]нон-2-ену **162**.

Схема 41



Необычная реакция внутримолекулярной циклизации происходит при взаимодействии тиокарбонильного илида **163** с тиоацетамидом **164** [83]. Первоначально образующийся аддукт **165** циклизуется в 2-тиа-4-азабицикло[3,1,1]гепт-2-еновое производное **166** (схема 42). Это первый пример нуклеофильного присоединения к карбонильной группе производного циклобутанона, протекающее без раскрытия четырехчленного кольца.



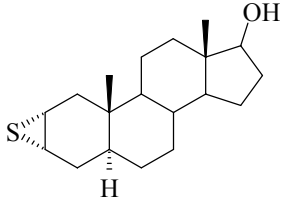
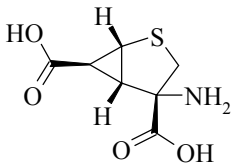
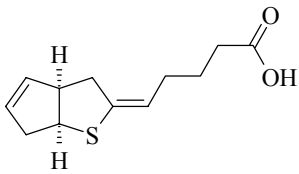
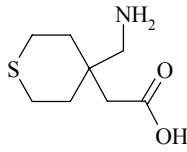
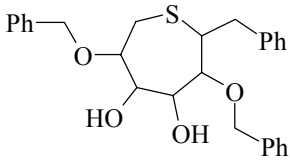
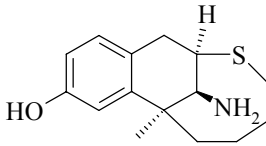
Анализ литературы показывает, что последние годы характеризуются быстрым переходом от изучения сравнительно простых реакций илидов серы к более сложным превращениям. Мы полагаем, что в ближайшем будущем лидирующим направлением использования илидов в синтетической химии гетероциклических соединений может стать полный синтез природных продуктов и их биологически активных синтетических аналогов, а также получение новых соединений уникального строения. Особого внимания заслуживают реакции илидов, позволяющие синтезировать алкалоиды и алколоидоподобные соединения, многие из которых занимают все более значительное место среди лекарственных препаратов онкологического и кардиологического направления. Не исключено, что среди серуорганических гетероциклических соединений, получаемых илидными методами, будут обнаружены новые биологически активные вещества.

Анализ публикаций и патентов последних лет обнаруживает многообразие биологически активных серуорганических гетероциклов как по химическим классам, так и по спектру биологической активности. В таблице 1 приводятся некоторые примеры таких соединений из нескольких сот, представленных в базе данных WDA, DERWENT-2000 [84], а также описание видов проявляемых ими биологической активности и механизмов действия.

Таблица 1. Примеры биологической активности различных классов серусодержащих гетероциклов и механизмы их действия

Формула	Вид активности	Механизм действия	Название	Лит.
	Antibacterial, immuno-suppressive, cytostatic, antianemic	Cytochrome-P450-inhibitor, antioxidant	Thiethazole	[85]

Таблица 1. Продолжение

	Osteopathic		Mepitio- stane, Epitio- stanol	[86]
	Neuroprotec- tive, cerebro- protective	Glutamate- agonist-2, Glutamate- agonist-3	LY- 379268, LY- 389795	[87]
	Antiulcer	Gastric- secretion- inhibitor	*WD-94- 013318	[88]
	Anticonvulsant, nootropic, antidepressant, tranquilizer, analgesic, antiparkinsonic	Gabaminergic	WD-97- 010381	[89]
	Anti-HIV	HIV-protease- inhibitor	WD-98- 011946	[90]
	Analgesic, neuroprotec- tive	Opioid-Mu	WD-98- 004406	[91]

* Здесь и далее: Derwent WDA №

Таблица 1. Продолжение

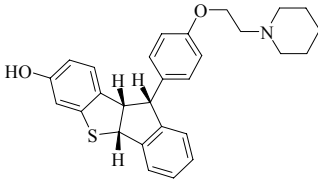
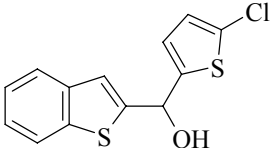
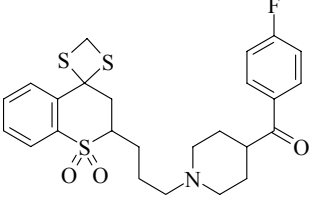
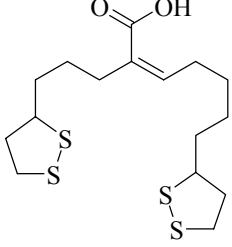
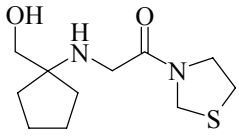
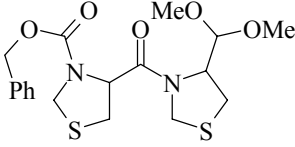
	Endocrine, antilipemic, cytostatic, vasotropic	Estrogen-antagonist	WD-98-004113	[92]
	Nootropic, neuroprotective	Amyloid-protein-antagonist-β	WD-99-006545	[93]
	Cardiovascular, cerebroprotective, cardiant, vasotropic, antiarrhythmic, antiarteriosclerotic, hypotensive, antiinflammatory	Antisero-tonin-2	WD-97-000100	[94]
	Cytoprotectant, hypotensive, antiasthmatic, tranquilizer, neuroprotective, anti-HIV, antacid, anti-inflammatory, antiulcer, nephrotropic	Antioxidant, nitric-oxide antagonist	WD-2000-007640	[95]
	Antidiabetic	Dipeptidyl-peptidase-inhibitor-IV	WD-2000-011473	[96]
	Nootropic	Vasopressin-agonist	ZTTA-1	[97]

Таблица 1. Продолжение

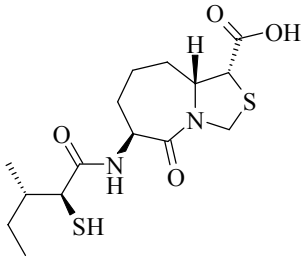
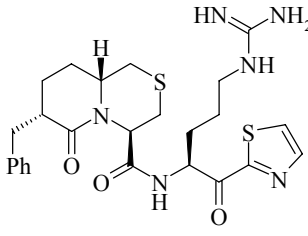
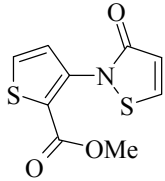
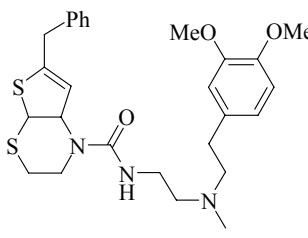
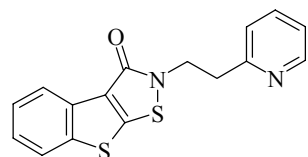
	Hypotensive, diuretic	ACE-inhibitor, neutral- endopeptidase- inhibitor	ER-32935	[98]
	Anticoagulant	Thrombin- inhibitor	WD-97- 012035	[99]
	Immuno- suppressive	Tyrosine- kinase- inhibitor	WD-98- 011590	[100]
	Cardiovascular, inotropic	Calcium- antagonist	Ho-7	[101]
	Endocrine-Gen.	Tyrosine- kinase- inhibitor	WD-97- 001705	[102]

Таблица 1. Продолжение

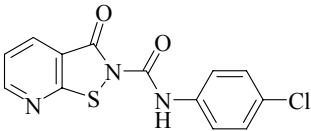
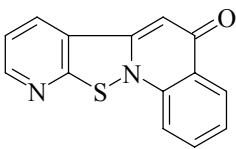
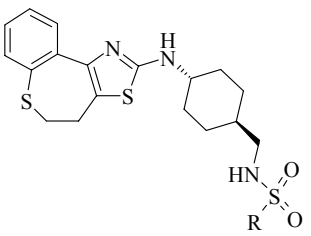
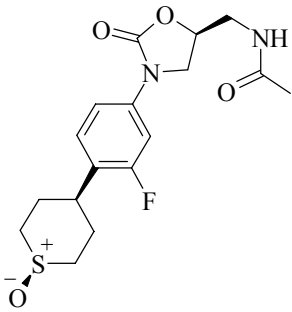
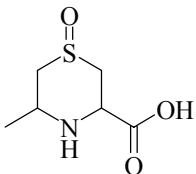
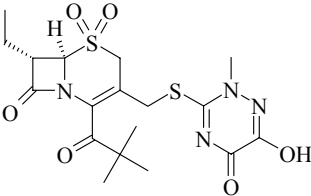
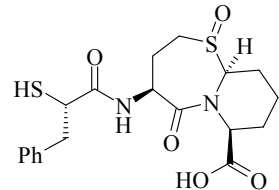
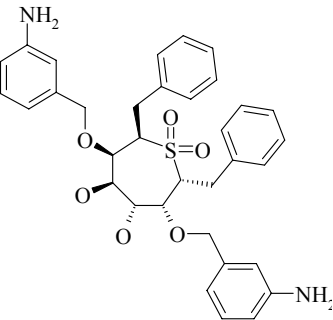
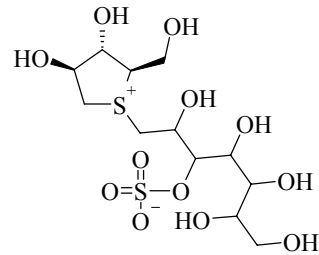
	Cytostatic	NADH-oxidase-inhibitor	WD-98-012067	[103]
	Antiarthritic	Interleukin-1-β-inhibitor	WD-94-002888	[104]
	Vasotropic, antiinfertility, antidepressant, anticonvulsant, hypotensive, cerebroprotective, hemostatic, cardiant, sedative	Neuropeptide-antagonist-Y5	WD-2000-013369	[105]
	Antibacterial	Protein-synthesis-inhibitor	PNU-177780, PNU-176797	[106]
	Antilipemic, antiarteriosclerotic	MTP-inhibitor, VLDL-antagonist	WD-99-016459	[107]

Таблица 1. Продолжение

	Anti-inflam- matory	Elastase- inhibitor	PNU- 156575	[108]
	Cardiant, hypotensive	Vasopepti- dase-inhibitor	BMS- 198433, BMS- 253653	[109]
	Anti-HIV	HIV-Protease- inhibitor-1	GS-4234, GS-4263	[110]
	Antidiabetic	Hypoglycemic	Kotalanol	[111]

Литература

1. Джонсон А., *Химия илидов*, М.: Мир, 1969 [Jonson A., *Ylid Chemistry*, New York–London: Acad. Press., 1966].
2. Trost B.M., Melvin L.S., *Sulfur Ylides, Emerging Synthetic Intermediates*, New York–San-Francisco–London: Acad. Press, 1975.
3. Ye T., McKerverey A., *Chem. Rev.* **1994** 94 1091.
4. Adams J., Spero D.M., *Tetrahedron* **1991** 47 1765.
5. Padwa A., Hornbuckle S.F., *Chem. Rev.* **1991** 91 263.
6. Белкин Ю.В., Полежаева Н.А., *Успехи химии* **1981** 50 909.
7. Садеков Н.Д., Минкин В.И., Семенов В.В., *Успехи химии* **1981** 50 813.
8. Block E., in *The Chemistry of Sulfonim Group*, Stirling C.J.M., Patai S., Eds., New York, 1981, p. 673.
9. Jonson C.R., *Acc. Chem. Res.* **1973** 6 341.
10. Магдесиева Н.Н., Сергеева Т.А., *ХТС* **1990** 147.
11. Romo D., Romine J.L., Midura W., Meyers A.I., *Tetrahedron* **1990** 46 4951.
12. Romo D., Meyers A.I., *Tetrahedron* **1991** 47 9503.
13. Li An-Hu, Dai Li-Xin, Aggarwal V.K., *Chem. Rev.* **1997** 97 2341.
14. Marko I.E., in *Comprehensive Organic Synthesis*, Trost B.M., Fleming I., Pattenden G., Eds., Oxford: Pergamon Press, 1991, p. 913.
15. Vedejs E., *Acc. Chem. Res.* **1984** 17 358.
16. Meyer O., Cagle P.C., Weickhardt K., *et al.*, *Pure Appl. Chem.* **1996** 68 79.
17. Moody C.J., Taylor R.J., *Tetrahedron Lett.* **1988** 29 6005.
18. Moody C.J., Taylor R.J., *Tetrahedron* **1990** 46 6501.
19. Ando W., Kumamoto Y., Takata T., *Tetrahedron Lett.* **1985** 26 5187.
20. Padwa A., Hornbuckle G.E., Fryxell G.E., Stull P.D., *J. Org. Chem.* **1989** 54 817.
21. Vedejs E., Hagen J.P., *J. Am. Chem. Soc.* **1975** 97 6878.
22. Vedejs E., Buchanan R.A., Conrad P.C., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1987** 109 5878.
23. Vedejs E., Buchanan R.A., Conrad P.C., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1989** 111 8421.
24. Vedejs E., Buchanan R.A., Watanabe Y., *J. Am. Chem. Soc.* **1989** 111 8430.
25. Vedejs E., Fedde C.L., Schwartz C.E., *J. Org. Chem.* **1987** 52 4269.
26. Vedejs E., Reid J.G., Rodgers J.D., Wittenberger S.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1990** 112 4351.
27. Nickon A., Rodriguez A.D., Ganguly R., Shirhatti V., *J. Org. Chem.* **1985** 50 2767.
28. Cere V., Paolucci C., Pollicino S., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1981** 46 486.
29. Sashida H., Tsuchiya T., *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1986** 34 3644.
30. Tanzawa T., Shirai N., Sato Y., *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995** 2845.
31. Kataoka T., Kataoka M., Ikemori M., *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993** 1973.
32. Hori M., Kataoka T., Shimizu H., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1987** 52 3668.
33. Buter J., Wassenwaar S., Kellog R.M., *J. Org. Chem.* **1973** 37 4045.
34. Middleton W.J., *J. Org. Chem.* **1966** 31 3731.
35. Herstroeter W.G., Schults A.G., *J. Am. Chem. Soc.* **1984** 106 5553.
36. Hamaguchi M., Funakoshi N., Oshima T., *Tetrahedron Lett.* **1999** 40 8117.
37. Takano S., Tomita S., Takahashi M., Ogasawara K., *Synthesis* **1987** 1116.
38. Moran J.R., Tapia I., Alcazar V., *Tetrahedron* **1990** 46 1783.
39. Mloston G., Huisgen R., Polborn K., *Tetrahedron* **1999** 55 11475.
40. Mloston G., Heimgartner H., *Helv. Chim. Acta* **1991** 74 1386.

41. Kametani T., Yukawa H., Honda T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986** 651.
42. Kametani T., Yukawa H., Honda T., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988** 833.
43. Chappie T.A., Weekly R.M., McMills M.C., *Tetrahedron Lett.* **1996** 37 6523.
44. Kametani T., Nakayama A., Itoh A., Honda T., *Heterocycles* **1983** 2355.
45. Kametani T., Yukawa H., Honda T., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988** 685.
46. Baldwin J.E., Adlington R.M., Godfrey C.R.A., *et al.*, *Synlett* **1993** 51.
47. Baldwin J.E., Adlington R.M., Godfrey C.R.A., *et al.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993** 1434.
48. Ko K.-Y., Lee K.-I., Kim W.-J., *Tetrahedron Lett.* **1992** 33 6651.
49. Толстиков Г.А., Галин Ф.З., Лакеев С.Н., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1989** 1209.
50. Галин Ф.З., Лакеев С.Н., Толстиков Г.А., *ХТС* **1989** 1693.
51. Толстиков Г.А., Галин Ф.З., Лакеев С.Н. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1990** 612.
52. Халилов Л.М., Султанова В.С., Лакеев С.Н. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1991** 2298.
53. Галин Ф.З., Лакеев С.Н., Толстиков Г.А., *Изв. АН, Сер. хим.* **1996** 165.
54. Галин Ф.З., Лакеев С.Н., Толстиков Г.А., *Изв. АН, Сер. хим.* **1997** 2008.
55. Галин Ф.З., Лакеев С.Н., Чертанова Л.Ф., Толстиков Г.А., *Изв. АН, Сер. хим.* **1998** 2376.
56. Галин Ф.З., Лакеев С.Н., Муллагалин И.З. и др., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридий-Пресс, 2001, т. 1, с. 262.
57. Бахман В., Струве В., в сб. *Органические реакции*, М.: Изд-во Иностранной литературы, 1948, с. 53.
58. Карцев В.Г., *Дисс. д-ра хим. наук*, М.: МГУ, 1988.
59. Fang F.G., Prato M., Kim G., Danishefsky S.J., *Tetrahedron Lett.* **1989** 30 3625.
60. Kim G., Chu-Moyer M.Y., Danishefsky S.J., *J. Am. Chem. Soc.* **1990** 112 2003.
61. Kim G., Chu-Moyer M.Y., Danishefsky S.J., Schulte G.K., *J. Am. Chem. Soc.* **1993** 115 30.
62. Fang F.G., Danishefsky S.J., *Tetrahedron Lett.* **1989** 30 2747.
63. Fang F.G., Maier M.E., Danishefsky S.J., *J. Org. Chem.* **1990** 55 831.
64. Kim G., Kang S., Kim S.N., *Tetrahedron Lett.* **1993** 34 7627.
65. Kido F., Sinha S.C., Abiko T., Yoshikoshi A., *Tetrahedron Lett.* **1989** 30 1575.
66. Kido F., Sinha S.C., Abiko T., *et al.*, *Tetrahedron* **1990** 46 4887.
67. Kido F., Sinha S.C., Abiko T., *et al.*, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990** 418.
68. Kido F., Kazi A.B., Yoshikoshi A., *Chem. Lett.* **1990** 613.
69. Kido F., Kawada Y., Kato M., Yoshikoshi A., *Tetrahedron Lett.* **1991** 32 6159.
70. Kido F., Abiko T., Kazi A.B., *et al.*, *Heterocycles* **1991** 32 1487.
71. Deng W.-P., Li A.-H., Dai L.-X., Hou X.-L., *Tetrahedron* **2000** 56 2967.
72. Sashida H., Tsuchiya T., *Chem. Pharm. Bull. Jpn.* **1986** 34 3682.
73. Kataoka T., Tomoto A., Shimizu H., *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984** 515.
74. Meth-Cohn O., Vuorinen E.J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988** 138.
75. Modro T.A., Vuorinen E., *Phosph., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* **1993** 74 449.
76. Kurth M.J., Tahir S.H., Olmstead M.M., *J. Org. Chem.* **1990** 55 2286.
77. Tahir S.H., Olmstead M.M., Kurth M.J., *Tetrahedron Lett.* **1991** 32 335.
78. Crow W.D., Gosney I., Ormiston R.A., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983** 643.
79. Kitano T., Shirai N., Sato Y., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997** 715.

80. Hadjiarapoglou L.P., *Tetrahedron Lett.* **1987** 28 4449.
81. Tokitoh N., Suzuki T., Itami A., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1989** 30 1249.
82. Romanski I., Mloston G., Linden A., Heimgartner H., *Pol. J. Chem.* **1999** 73 475.
83. Mloston G., Gendek T., Linden A., Heimgartner H., *Helv. Chim. Acta* **1999** 82 290.
84. *WDI/WDA Derwent Databases*, London, 2000.
85. Sadykov R.F., Sibiryak S.V., Kataev V.A., Sergeeva S.S., *Proc. XIII Int. Congr. on Pharmacology*, Munich, Germany, 1998, P52.28.
86. Jpn. Patent 7 215 878, 1995.
87. Bond A., Hicks C.A., Ward M.A., *et al.*, *Proc. Eur. Forum Neuroscience 2000*, Brighton (UK), 2000, poster 106.05.
88. Passarotti C.M., Valenti M., Grianti M., *Boll. Chim. Farm.* **1994** 133 (9) 510.
89. Horwell D.C., Bryans J.S., Kneen C.O., Ratcliffe G.S., World Patent 29 101, 1997.
90. Bischofberger N.W., Choung U.K., Kwawczyk S.H., *et al.*, US Patent 5 811 450, 1998.
91. Dixit D.M., DiMaio J., Lemaire S., *Proc. 215th Am. Chem. Soc. National Meeting*, Dallas, 1998, poster MEDI 139.
92. Bell M.G., Muehl B.S., Winter M.A., Eur. Patent 832 891, 1998.
93. Jpn. Patent 11 116 476.
94. Mizuno A., Shibata M., Iwamori T., Inomata N., Eur. Patent 749 971, 1997.
95. Haj-Yehia A., World Patent 31 060, 2000.
96. Villhauer E.B., US Patent 6 107 317, 2000.
97. Taniguchi A., Yamamoto T., Watanabe S., *Proc. 67th Ann. Meeting Jpn. Pharmacol. Soc.*, Kyoto, 1994, P-645.
98. Matsuoka T., Saito M., Mori N., *et al.*, *Jpn. J. Pharmacol.* **1996** 71 (Suppl. 1) 146.
99. Tarazi M., DiMaio J., Siddiqui M.A., *Proc. 214th Am. Chem. Soc. National Meeting*, Las Vegas, 1997, poster MEDI 052.
100. Tu N.P., Madar D.J., BaMaung N.Y., *et al.*, *Proc. 216th Am. Chem. Soc. National Meeting*, Boston, 1998, poster MEDI 261.
101. Studenik C., Lemmens-Gruber R., Heistracher P., *Gen. Pharmacol.* **1999** 33 (4) 319.
102. Sawyer T.K., *Proc. II Winter Conference on Medicinal and Bioorganic Chemistry*, Steamboat Springs, Colorado (USA), 1997, L-30.01.97.
103. Alonso M., Manu M., Arteaga C., *et al.*, *Proc. XV Int. Symp. on Medicinal Chemistry*, Edinburgh (Scotland), 1998, P344.
104. Miller W.H., Pinto D.J.P., McHugh R.J.Jr., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994** 4 (6) 843.
105. Marzabadi M.R., Wong W.C., Noble S.A., US Patent 6 124 331, 2000.
106. Friis J.M., Shobe E.M., Palandra J., *et al.*, *Proc. 39th Int. Conf. on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, San-Francisco, 1999, poster F-569.
107. Yanagita T., Anno T., World Patent 61 015, 1999.
108. Bissolino P., Alpegiani M., Corigli R., *et al.*, *Proc. XIV Int. Symp. on Medicinal Chemistry*, Maastricht (Netherlands), 1996, poster 5.10.
109. Cohen M.B., Kostis J., Klapholz M., *et al.*, *Proc. 101st Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Century City, Los Angeles, 2000, PI-23.
110. Cherrington J.M., Mulato A.S., Fuller M.D., *et al.*, *Proc. 36th Int. Conf. on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, New Orleans, 1996, poster I3.
111. Jpn. Patent 086 653, 2000.

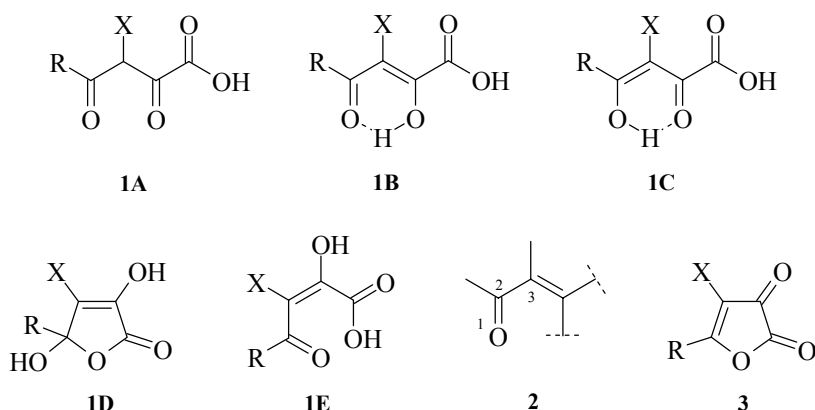
Ацилпировиноградные кислоты в синтезе кислород- и серусодержащих гетероциклических соединений

Козьминых В.О., Козьминых Е.Н.

Пермская государственная фармацевтическая академия
614051, Пермь, а/я 8519

Введение

Ацилпировиноградные кислоты (АПК) (**1**: формы **A–E**) широко используются в препаративном органическом синтезе, в том числе для получения кислород-, серу- и азотсодержащих гетероциклических соединений. АПК отличаются высокой реакционной способностью, разнообразием химических превращений и являются удобными "блоками" в синтезе соединений, содержащих активированное 1-окса-1,3-диеновое звено **2**. Значительный спектр биологической активности продуктов реакций АПК является основанием для подробного изучения их химических и биологических свойств.



R = Alk, цикло-Alk, ArCH(Hal)CH(Hal), ArCH=CH, ArCOCH₂, Ar, C₆F₅, Het и др.;
X = H, Hal

Химии отдельных представителей АПК – ароилпировиноградных кислот **1** (R = Ar) и, в основном, их производных – эфиров, амидов, гидразидов, перфтор-ароилпируватов – посвящены обзоры [1, 2]. Синтез, строение и свойства циклических производных кислот **1** (R = Ar) – 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов (**3**: R = Ar) – рассмотрены в обзорах [3–6]. Нами подготовлен также обзор по синтезу азотсодержащих гетероциклических соединений на основе АПК и их 2-иминопроизводных [7] и составлена база данных по этим субстратам и продуктам

их превращений. В настоящей работе известные сведения [1, 2] дополнены новыми данными о получении из ацилпировиноградных (замещенных 2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых) кислот **1** кислород- и серусодержащих гетероциклов и свойствах последних. Отметим, что в данном сообщении приведены данные о синтезе азолов и азинов из АПК, которые не были включены в обзор [7].

Из большого числа разнообразных реакций гетероциклизации нами рассмотрены, в основном, нуклеофильные превращения АПК, которые приводят к разнообразным продуктам – оксопроизводным фурана, бензофурана, пирана, изоксазола, 1,4-оксазина, 1,4-тиазина (и их бензо-аналогов), 1,2,4-оксадиазола, пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазина, [1,4]оксазино[4,3-*a*]хинолина, бензо[*e*]-1,4-оксазепина и других моноциклических и аннелированных гетероциклов. Обсуждается строение кислород- и серусодержащих гетероциклических соединений, отмечены практические аспекты использования полученных гетероциклов, приводятся данные об их биологической активности.

Внутри- и межмолекулярные циклизации ацилпировиноградных кислот в синтезе кислородсодержащих гетероциклов

АПК являются удобными субстратами для получения разнообразных кислород- и серусодержащих гетероциклических соединений. В частности, имеются сведения о том, что АПК **1** способны вступать во внутри- и межмолекулярные реакции О-гетероциклизации.

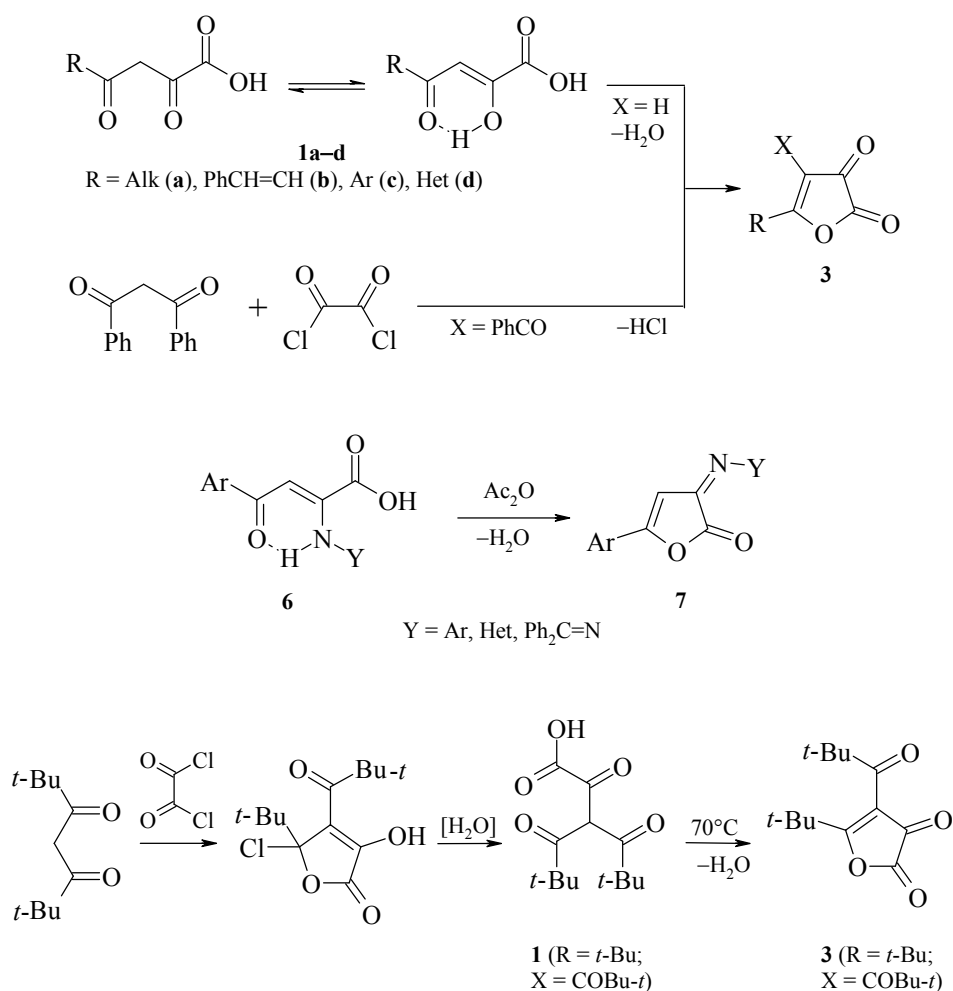
Циклодегидратация АПК **1a–d** (**a** R = Alk, **b** PhCH=CH, **c** Ar, **d** Het, X = H) в присутствии тионилхлорида [2, 3, 8–10], трифторуксусного ангидрида [11–14], фосфорного ангидрида [12], уксусного ангидрида [2, 3, 11, 14–20] или ацетилхлорида [20] является основным способом получения 5-замещенных 2,3-дигидрофуран-2,3-дионов **3** (схема 1), которые широко используются в органическом синтезе [3, 5, 6, 14]. Наиболее распространенные из этих синтонов – 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионы **3** (R = Ar, X = H) – получили название "фурандионы или лактоны Андрейчикова" [6, 20] в честь выдающегося исследователя химии пятичленных 2,3-диоксогетероциклов проф. Андрейчикова Ю.С. (1934–1998), долгое время работавшего в Пермской фармацевтической академии, а последние десять лет – в Пермском университете [21, 22]. Еще одно название – "фурандион Циглера" [23, 24] – дан практически важному 4-бензоил-5-фенил-2,3-дигидрофуран-2,3-диону **3** (R = Ph, X = PhCO), который получают действием оксалилхлорида на дибензоилметан [4, 23].

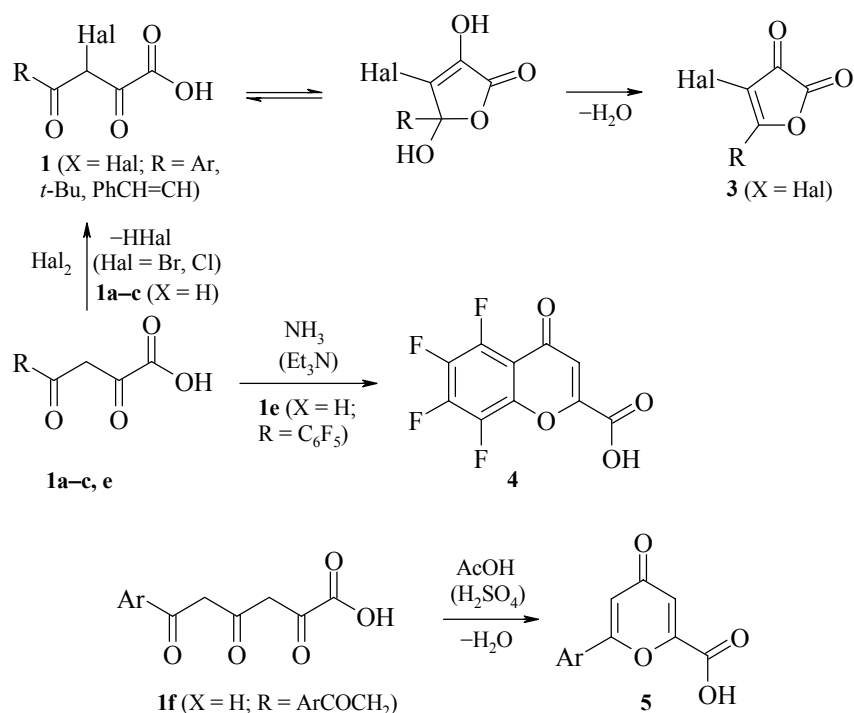
Наилучшими дегидратирующими средствами для получения 5-метил- и 5-*трет*-бутил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов **3** (R = Me, *t*-Bu; X = H) являются ангидриды трифторуксусной и фосфорной кислот [12]. 5,5-Диметил-3-(2,2-диметилпропаноил)-2,4-диоксогексановая кислота **1** (R = *t*-Bu, X = COBu-*t*), получаемая из 2,2,6,6-тетраметилгептан-3,5-диона и оксалилхлорида, легко циклизуется с образованием 5-*трет*-бутил-4-пивалоил-2,3-дигидрофуран-2,3-диона **3** (R = *t*-Bu, X = COBu-*t*) [25] (схема 1).

4-Галогенпроизводные фуран-2,3-дионов **3** (X = Hal), получаемые традиционным методом при действии хлора или брома на незамещенные в положении 4 цикла оксолактоны **3** (X = H) [3, 6, 26], легко образуются также в результате дегид-

ратации β-галоген-АПК **1** (X = Hal) при комнатной температуре или слабом нагревании [17] (схема 1). В отличие от кислот **1**, не содержащих атомов фтора, пентафторбензоилпировиноградная кислота **1e** (R = C₆F₅, X = H) в присутствии аммиака или триэтиламина уже при комнатной температуре циклизуется в 5,6,7,8-тетрафторхромон-2-карбоновую кислоту **4** [1, 2, 27]. Сообщалось также о том, что 6-арил-2,4,6-триоксогексановые кислоты **1f** (R = ArCOCH₂, X = H) в среде уксусной или серной кислот циклируются с образованием 6-арил-4-оксо-4*H*-пиран-2-карбоновых кислот **5** [28, 29] (схема 1), которые обладают антиаллергическим действием [28].

Схема 1

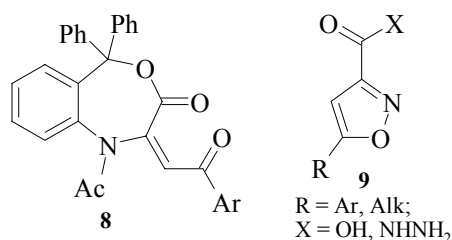




Недавно был разработан перспективный вариант лактонной циклизации 2-иминопроизводных АПК – дегидратация 2-аминозамещенных 4-арил-4-оксо-2-бутеновых кислот (**6**: R = Ar; Y = Ar, Het, Ph₂C=N) в среде уксусного ангидрида с образованием 5-арил-3-имино-2,3-дигидрофуран-2-онов **7** [30–33] (схема 1). Реакция гладко протекает с 4-аминоантипирильным заместителем в положении С(2) кислот **6**, но не всегда успешна с 2-ариламинопроизводными [33], хотя, как сообщалось, осуществляется и с другими указанными заместителями Y [30, 31]. Имеются сведения о том, что иминофураноны **7** легко вступают в разнообразные нуклеофильные реакции, приводящие к биологически активным производным АПК [31, 32] и гетероциклическим соединениям, например, иминопроизводным пиридазин-3,4-диона [30].

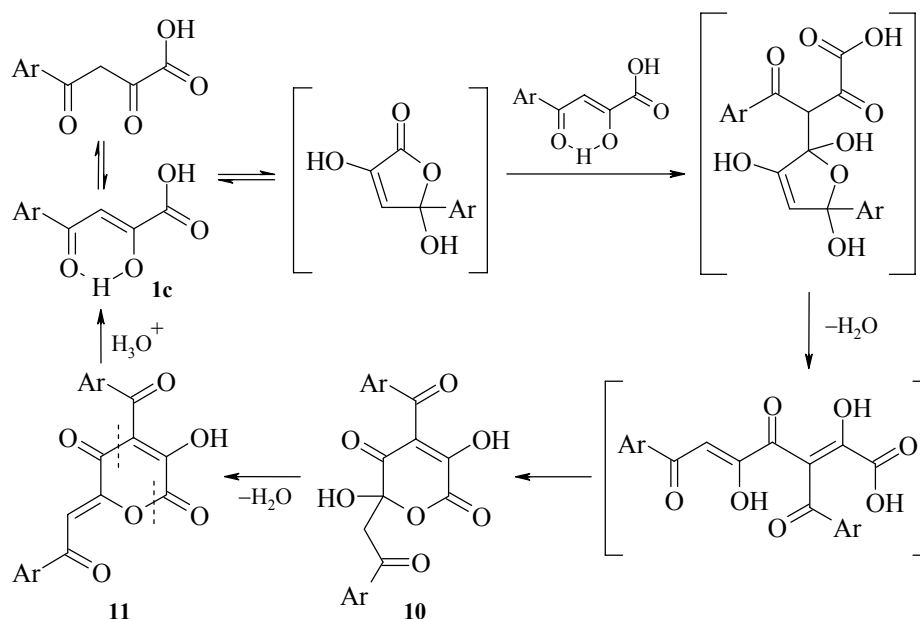
При наличии в аминном фрагменте кислот **6** второй функциональной группы возможна внутримолекулярная циклизация с участием этой группы. Так, 4-арил-2-[2-(1-гидроксифенилметил)фениламино]-4-оксо-2-бутеновые кислоты **6** (R = Ar, Y = 2-Ph₂C(OH)C₆H₄) циклизуются в присутствии уксусного ангидрида в производные бензо[e]-1,4-оксазепин-3-она **8** [34–38]. 2-Оксимы кислот **6** (R = Ar, Y = OH), судя по данным работы [39], при нагревании циклизуются с образованием изо-ксазол-3-карбоновых кислот (**9**: R = Ar, X = OH) [2]. Кислоты и их гидразиды **9** (R = Alk, Ar, X = OH, NHNH₂) являются биологически активными веществами.

Указанными превращениями число известных внутримолекулярных реакций О- и О,N-гетероциклизации АПК **1** и их имино-производных **6**, вероятно, ограничивается. Сведения об S-циклизациях в литературе отсутствуют.



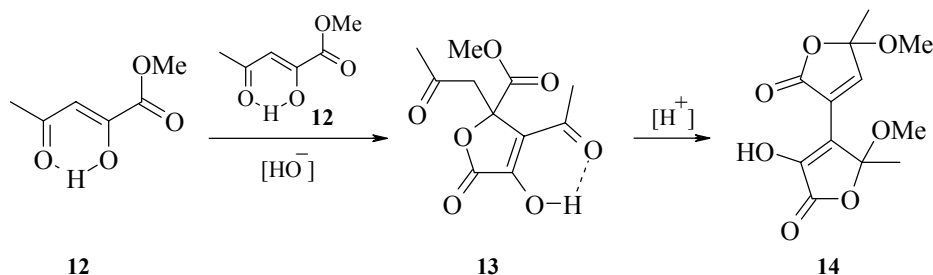
Из межмолекулярных взаимодействий АПК отметим димеризацию ароилпировиноградных кислот **1c** ($\text{R} = \text{Ar}$, $\text{X} = \text{H}$), протекающую с образованием замещенных пиран-2,5-дионов **10** и **11** [24, 40–43] (схема 2). Один из продуктов – полуацеталь **10** – также выделен в результате конденсации Кневенагеля 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионов **3** ($\text{R} = \text{Ar}$, $\text{X} = \text{H}$) с ацетофенонами. Гидролиз соединений **11** приводит к исходным кислотам **1c** [24, 40–43].

Схема 2



Сведения о межмолекулярной конденсации алканоилпировиноградных кислот **1a** ($\text{R} = \text{Alk}$, $\text{X} = \text{H}$) в литературе отсутствуют. Имеются только данные о самоконденсации метилового эфира ацетилпировиноградной кислоты **12** в мягких условиях в присутствии оснований [44, 45] или диазабицикло[2,2,2]октана [46], приводящей к метиловому эфиру 3-ацетил-4-гидрокси-5-оксо-2-(2-оксопропил)-2,5-дигидрофуран-2-карбоновой кислоты **13** [44–46] и дилактону **14** [44, 45] (схема 3).

Схема 3



Отметим, что на основе АПК **1**, их 2-иминопроизводных **6** и широко используемых 2,3-дигидрофуран-2,3-дионов **3** получают разнообразные биологически активные и малотоксичные вещества, в том числе гетероциклические соединения [2, 3, 5, 6, 10, 14, 17, 20, 24, 30–32, 36, 38, 47–50].

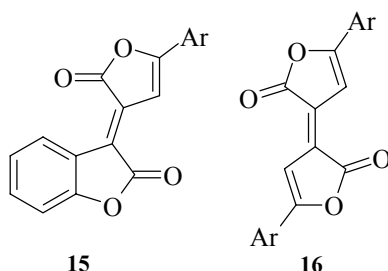
Нуклеофильные реакции ацилпировиноградных кислот в синтезе кислород- и серусодержащих гетероциклов

Наиболее характерными, разнообразными и практически важными являются нуклеофильные превращения АПК и их производных. Эти реакции широко используются в синтезе моноциклических и аннелированных пяти-, шести- и семичленных гетероциклов, многие из которых являются биологически активными соединениями. Хорошо известны реакции синтонов **1** с моно- и бифункциональными нуклеофилами.

Реакции с О-нуклеофильными реагентами для АПК и их производных мало изучены и не используются в синтезе гетероциклов. Так, опубликовано сообщение о взаимодействии бензоилпировиноградной кислоты **1c** ($R = Ph$, $X = H$) с нафталин-2,7-диолом, которое приводит к образованию конденсированного карбоциклического соединения – 6-гидрокси-1-оксо-9-фенил-1*H*-фенален-7-карбоновой кислоты [51].

Реакции с С-нуклеофилами

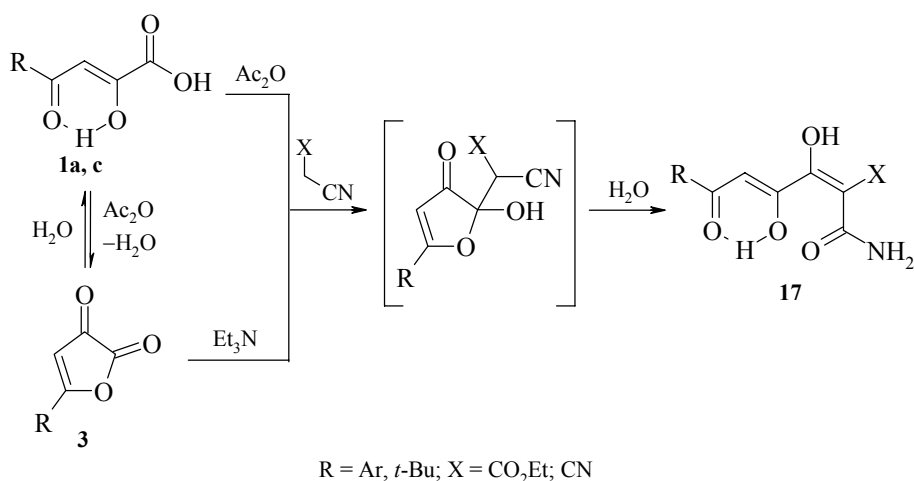
Описаны превращения АПК и их производных при действии С-моонуклеофилов. В качестве таких реагентов используют СН-кислоты, активированные кислотной, сложноэфирной, нитрильной или лактонной электроноакцепторными группами. Так, конденсация ароилпировиноградных кислот **1c** ($R = Ar$, $X = H$) с ароилпропионовыми кислотами, 2-гидроксифенилуксусной кислотой или 5-фенил-2,3-дигидрофуран-2-оном в присутствии дегидратирующих средств приводит к ярко окрашенным соединениям, в том числе лактонам **15** и **16**, которые предложены для использования в качестве красителей [2, 52, 53].

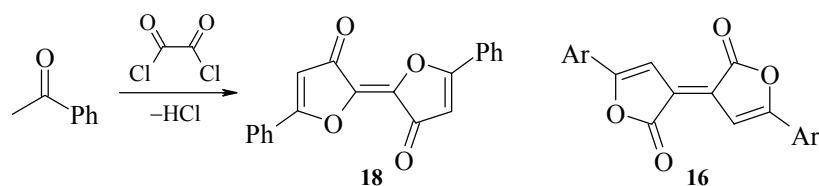


Вероятно, при дегидратации ароилпировиноградных кислот **1c** образуются реакционноспособные интермедиаты – 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионы **3** ($R = Ar$, $X = H$), легко вступающие в конденсацию с СН-кислотами, что и приводит к 3-метиленипроизводным **15** и **16**. Такое предположение подтверждается данными по реакции Кневенагеля оксолактонов **3** с метиленактивными соединениями [18, 54, 55]. В частности, нами установлено, что АПК **1** в присутствии уксусного ангидрида, так же как их производные **3**, взаимодействуют с циануксусным эфиром или малондинитрилом с образованием нециклических продуктов – биологически активных эфиров и амидов 3,4-дигидрокси-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот **17** [55, 56] (схема 4). Необходимо указать, что это один из немногих известных способов $C=C$ -функционализации карбонильной группы карбоновых кислот, осуществляемых в мягких условиях. Возвращаясь к предыдущей конденсации, также отметим, что при действии избытка оксалилхлорида на ацетофенон получен региоизомерный соединениям **16** темно-коричневый небензоидный окса-аналог индиго – 2-(3-оксо-5-фенил-2,3-дигидро-2-фурилиден)-5-фенил-2,3-дигидрофуран-3-он **18** [23] (схема 4).

Реакции иминопроизводных кислот **6** с С-нуклеофилами не известны.

Схема 4

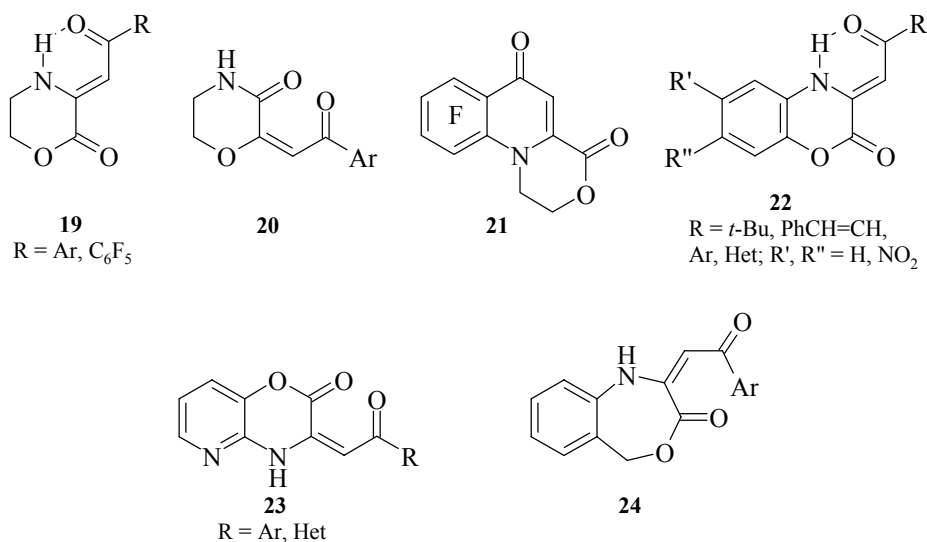




В отличие от реакций с моонуклеофилами сведения о реакциях АПК с O,N- и S,N-динуклеофилами и их практическом значении достаточно разнообразны. Частично этот материал рассматривался ранее [2]. В настоящей работе мы обсуждаем новые данные, а некоторые вошедшие в обзор [2] структуры приводим ниже.

Реакции с O,N-динуклеофилами

Среди реакций АПК с O,N-динуклеофильными реагентами хорошо известны примеры взаимодействия ароил-, пентафторбензоил- и гетероилпировиноградных кислот **1b–e** ($R = PhCH=CH$, Ar, Het, C_6F_5 ; $X = H$) с гидроксиламином [2, 39], 2-аминоэтанолом [2, 27, 57–59], *o*-аминофенолом [2, 10, 17, 60–68], 2-амино-3-гидроксипиридином [66], 2-аминобензиловым спиртом [2, 69, 70] и *o*-аминофенилдифенилметанолом (последняя реакция протекает в две стадии) [2, 34–38]. В результате получены и охарактеризованы соответствующие производные изоксазол-3-карбоновых кислот **9** ($X = OH$), региоизомерные 3(2)-ацилметил-1,4-оксазин-2(3)-оны **19** и **20**, 7,8,9,10-тетрафтор-1,2-дигидро-1,4-оксазино[4,3-*a*]хинолин-4,6-дион **21**, 3-ацилметил-3,4-дигидро-1,4-бензоксазин-2-оны **22** ($R = PhCH=CH$, Ar, Het; $R' = H$, NO_2 , $R'' = H$), 3-ацилметил-3,4-дигидро-2*H*-пиrido[2,3-*b*]-1,4-оксазин-2-оны **23** и 4-ароилметил-3,4-дигидро-1*H*,5*H*-бензо[*e*]-1,4-оксазепин-3-оны **8** и **24**.



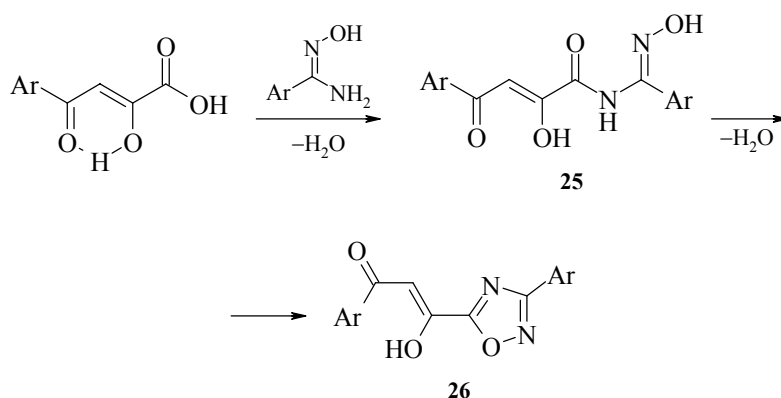
Условия проведения, некоторые особенности реакций, а также таутомерия бензоксазинов **22** кратко обсуждались в обзорах [1, 2]. За счет енаминокарбонильного звена O,N-гетероциклов **22** и **24** конденсацией с оксалилхлоридом получены перспективные гетероаннелированные системы с мостиковым атомом азота [63–65, 70, 71].

Недавно нами из АПК **1a, c** и *o*-аминофенолов были получены новые 3-ацилметиленипроизводные 1,4-бензоксазин-2-онов **22** ($R = t\text{-Bu, Ar}$; $R' \text{ и } R'' = \text{H, NO}_2$), изучено их строение, а также дан краткий обзор существующих методов синтеза [72, 73]. В работах [14, 74] обсуждалось строение соединений **22** и сделан вывод об отсутствии в их растворах кольчатых имино-форм с фрагментом $\text{C}(3)=\text{N}(4)$, что является новым по сравнению с ранее полученными данными [75] (см. также обзор [2]). Подробно изучена рециклизация 1,4-бензоксазин-2-онов **22** с образованием 3-ацилметилени-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-онов при действии *o*-фенилендиамина [7, 61, 73, 76]. Эта реакция не протекает при комнатной температуре, как указано в обзоре [2], но проводится в гораздо более мягких условиях, чем указаны в работе [61].

Отмечено, что производные изоксазол-3-карбоновых кислот **9** ($R = \text{Me}$, $X = \text{NHNH}_2$) проявляют антилепрозную активность [77]. Бензоксазины **22** обладают широким спектром биологической активности [5, 14, 47, 67, 72–74, 78–80]. У них обнаружены бактериостатическое [5, 14, 47, 72–74, 79, 80], противоопухолевое [5, 14, 47, 73], противовоспалительное и анальгетическое [5, 73, 75, 80] действие. Пиридо[2,3-*b*]-1,4-оксазин-2-оны **23** и бензо[*e*]-1,4-оксазепин-3-оны **24** обладают невысокой противомикробной активностью [2, 66, 69].

Из реакций АПК с O,N-нуклеофилами изучено также взаимодействие кислот **1c** ($R = \text{Ar}$) с ароматическими амидоксимами, в результате которого выделены N-ароилпирувоиламидоксимы **25**, легко циклизующиеся при нагревании с образованием 3-арил-5-ароилпирувоил-1,2,4-оксадиазолов **26** [81] (схема 5). Замещенные оксадиазолы **26** обладают выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием [81].

Схема 5

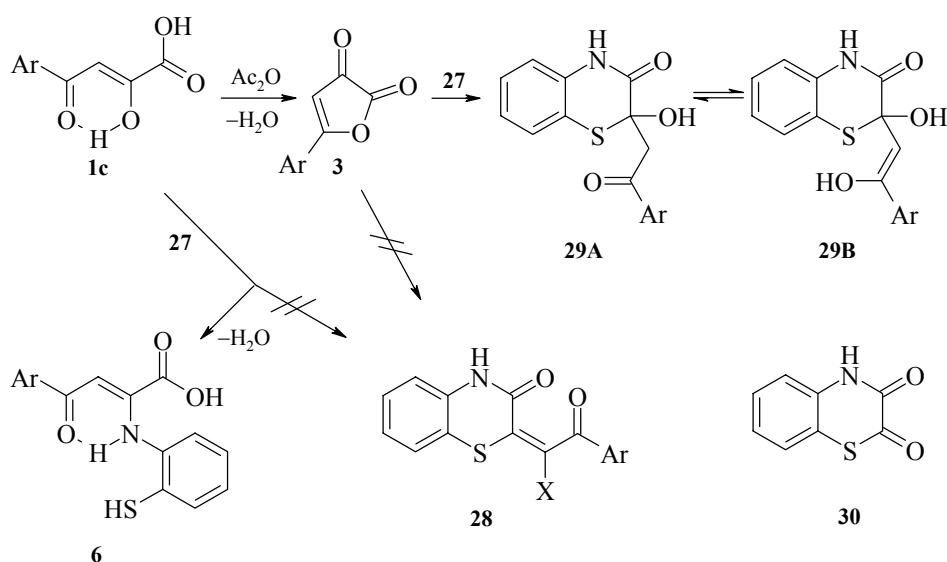


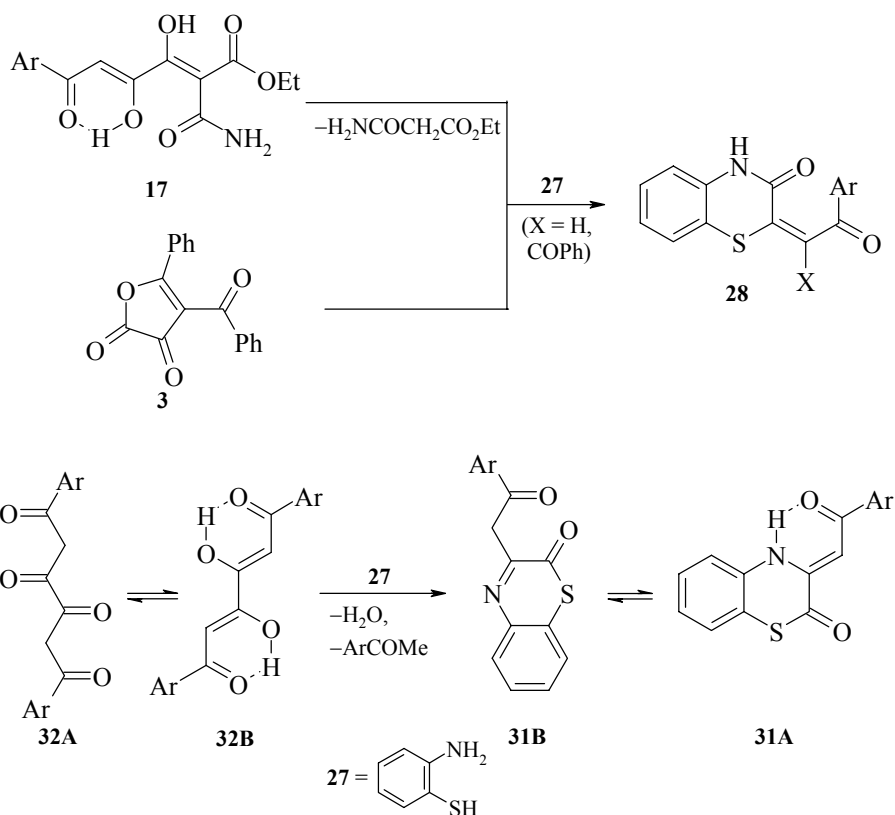
Реакции с S,N-динуклеофилами

Действие некоторых S,N-динуклеофильных реагентов на АПК приводит к гетероциклизации с образованием моноциклических и бензоаннелированных производных 1,4-тиазина. Так, *n*-метоксибензоилпировиноградная кислота **1** (R = 4-MeOC₆H₄, X = H) реагирует при нагревании с 2-меркаптоэтиламин, образуя, в отличие от других ароилпировиноградных кислот, не енаминокислоту **6** (Y = 4-MeOC₆H₄), а 3-(4-метоксибензоилметил)-2,3,5,6-тетрагидро-4*H*-1,4-тиазин-2-он [2, 82].

В обзоре [2] приводятся сведения о том, что реакция ароилпировиноградных кислот **1c** с *o*-аминотиофенолом **27**, проводимая при кипячении реагентов в толуоле, приводит к 2-ароилметил-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензотиазин-3-онам **28** [83, 84]. Однако, как показано нами [85, 86], в результате этой реакции образуются нециклические производные – 4-арил-2-(*o*-меркаптофенил)амино-4-оксо-2-бутеновые кислоты **6** (Y = 2-HSC₆H₄), которые не удалось вовлечь в гетероциклизацию. Данные о получении соединений **28** в результате взаимодействия производных АПК – 5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-дионон **3** (R = Ar, X = H) с *o*-аминотиофенолом [3, 84, 87] также ошибочны. Оказалось, что при этом образуются только предшественники соединений **28** – довольно устойчивые циклические O,S-ацетали – 2-ароилметил-2-гидрокси-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензотиазин-3-оны **29** (в виде смеси таутомеров **29A** и **29B**), а в жестких условиях выделен продукт их гидролитического расщепления – 1,4-бензотиазин-2,3-дион **30** [85, 86] (схема 6).

Схема 6





Бензотиазины **28** или их бензоилпроизводные удалось выделить при действии *o*-аминотиофенола на эфиры 3,4-дигидрокси-2-карбамоил-6-оксо-2,4-гексадиеновых кислот **17** (R = Ar, X = CO₂Et) [88, 89] или на 4-бензоил-5-фенил-2,3-дигидрофуран-2,3-дион **3** (R = Ph, X = PhCO) [24, 85, 86, 88, 90–92]. Отметим, что аналоги соединений **28** с противоположным расположением заместителей – 3-ароилметил-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензотиазин-2-оны **31** (формы **31A** и **31B**) – получают в результате взаимодействия 1,6-диарил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-дионов (**32A**, **B**) с *o*-аминотиофенолом при кратковременном нагревании в уксусной кислоте [88, 89, 93, 94] (схема 6). Соединения **28** и **31** обладают выраженной бактериостатической активностью [89, 90, 93–95]. У бензотиозинов **28** также обнаружено антикоррозионное действие на металлы [92].

Реакции иминопроизводных кислот **6** с O,N- и S,N-динуклеофилами не изучены.

Прочие реакции гетероциклизации ацилпировиноградных кислот

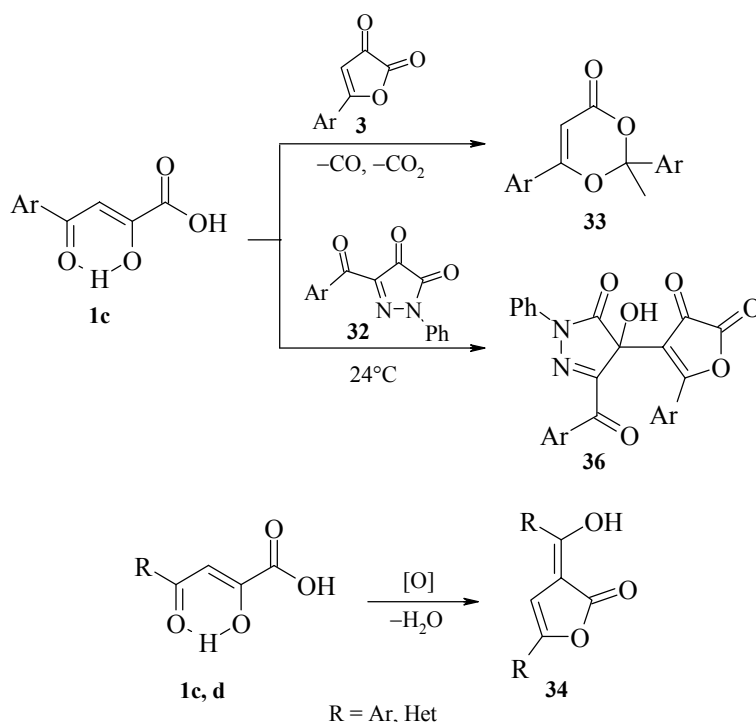
Среди других превращений АПК **1** в гетероциклические соединения описано взаимодействие ароилпировиноградных кислот **1c** (R = Ar) при нагревании с

5-арил-2,3-дигидрофуран-2,3-диоами **3** ($R = Ar$, $X = H$), которое приводит к 2,6-диарил-2-метил-1,3-диоксин-4-онам **33** [96–98] (схема 7). О необычном поведении кислот **1c** ($R = Ar$) в реакции с 3-арил-4,5-дигидро-1*H*-пиразол-4,5-диоами **34** сообщил в своем кратком обзоре [6] Некрасов Д.Д. В результате этой реакции выделены 4-пиразолил-замещенные 2,3-дигидрофуран-2,3-дионы **35** [6] (схема 7).

Опубликовано также сообщение об окислении арил- и гетероилпировиноградных кислот **1c, d** ($R = Ar$, Het) в производные 2,3-дигидрофуран-2-она **36** ди-ацетатом иодозобензола [99] (схема 7).

Отметим, что S-гетероциклизации АПК пока не известны.

Схема 7



Закключение

На основе легко доступных и реакционноспособных ацилпировиноградных кислот осуществляется целенаправленный тонкий органический и комбинаторный синтез разнообразных кислород- и серусодержащих гетероциклических соединений, многие из которых используются в препаративных целях, обладают биологической активностью, а также являются самостоятельными объектами изучения. Исследование химических превращений и биологического действия АПК и их производных продолжается, и мы надеемся, что настоящий обзор послужит стимулом для развития этой области химии О- и S-гетероциклов.

Литература

1. Салоутин В.И., Бургарт Я.В., Чупахин О.Н., *Успехи химии* **1999** 68 (3) 227.
2. Перевалов С.Г., Бургарт Я.В., Салоутин В.И., Чупахин О.Н., *Успехи химии* **2001** 70 (11) 1039.
3. Шуров С.Н., Андрейчиков Ю.С., в сб. *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов*, Пермь: Пермский ун-т, 1994, с. 5; *Chem. Abstr.* **1996** 125 195292b.
4. Колленц Г., в сб. *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов*, Пермь: Пермский ун-т, 1994, с. 55.
5. Некрасов Д.Д., *ХГС* **2001** (3) 291.
6. Некрасов Д.Д., в сб. *История химии: область науки и учебная дисциплина. К 100-летию профессора Н.А. Фигуровского*, М.: МГУ, 2001, с. 133.
7. Козьминых В.О., Козьминых Е.Н., в кн. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*, под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 1, с. 255.
8. Андрейчиков Ю.С., Налимова Ю.А., Сараева Р.Ф., Фридман А.Л., А. с. СССР 476 254, *Бюлл. изобрет.* **1975** (25) 71; *РЖХим.* **1977** 6079П.
9. Андрейчиков Ю.С., Налимова Ю.А., Плахина Г.Д. и др., *ХГС* **1975** (11) 1468.
10. Андрейчиков Ю.С., *Методы синтеза биологически активных гетероциклических соединений*, Пермь: Пермский ун-т, 1989.
11. Kozminykh V.O., Igidov N.M., Kozminykh E.N., Aliev Z.G., *Pharmazie* **1993** 48 (2) 99.
12. Карпе С.О., Kollenz G., Wentrup C., *Heterocycles* **1994** 38 (4) 779.
13. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Андрейчиков Ю.С., А. с. СССР 1 727 378, *Бюлл. изобрет.* **1996** (3) 321; *Chem. Abstr.* **1997** 126 (5) P59851b.
14. Козьминых Е.Н., *Дисс. д-ра фарм. наук*, Пермь: Пермская фарм. акад., 1999.
15. Подвинцев И.Б., Шуров С.Н., Андрейчиков Ю.С. и др., Пермский ун-т, Пермь, 1997, с. 14, Деп. в ВИНТИ 24.09.97, № 2906-В97; *РЖХим.* **1998** 4Ж156Деп.
16. Шуров С.Н., Подвинцев И.Б., Косвинцева Л.С., Андрейчиков Ю.С., *ЖОрХ* **1997** 33 (8) 1192.
17. Подвинцев И.Б., *Дисс. канд. хим. наук*, Пермь: Пермский ун-т, 1997.
18. Игидов Н.М., Козьминых Е.Н., Софьина О.А. и др., *ХГС* **1999** (11) 1466.
19. Шуров С.Н., Жикина И.А., *ЖОХ* **2000** 70 (11) 1890.
20. Софьина О.А., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н. и др., *ЖОрХ* **2001** 37 (7) 1067.
21. Ученые Пермской государственной фармацевтической академии. Биографический справочник, Пермь: ПГФА, 1997, с. 72.
22. Профессора Пермского государственного университета (1916–2001). Пермский университет в биографиях ученых, Пермь: Пермский ун-т, 2001, с. 280.
23. Козьминых Е.Н., Трапезникова Н.Н., Чупилова Е.А. и др., *ЖОрХ* **2001** 37 (1) 126.
24. Трапезникова Н.Н., *Дисс. канд. хим. наук*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2002.
25. Kollenz G., Карпе С.О., Nabey H.A., *Heterocycles* **1991** 32 (4) 669.
26. Андрейчиков Ю.С., Гельт Н.В., Козлов А.П., *ЖОрХ* **1984** 20 (8) 1749.
27. Saloutin V.I., Skryabina Z.E., Bazyl' I.T., et al., *J. Fluor. Chem.* **1994** 69 119.
28. Clark B.P., Ross W.J., Todd A., Заявка Великобритании 2 123 813; *РЖХим.* **1984** 23О12П.

29. Stiles M., Selegue J.P., *J. Org. Chem.* **1991** 56 (12) 4067.
30. Рубцов А.Е., Залесов В.В., *Материалы межвуз. юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию высшего образования на Урале "Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2001, с. 57.
31. Рубцов А.Е., Ковыляева Н.В., Залесов В.В., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 257.
32. Рубцов А.Е., Махмудов Р.Р., Ковыляева Н.В., Залесов В.В., *Труды Международной науч. конф. "Перспективы развития естественных наук в высшей школе"*, Пермь: Пермский ун-т, 2001, т. 1, с. 171.
33. Рубцов А.Е., Залесов В.В., *ХТС* **2001** (8) 1130.
34. Козьминых Е.Н., Колотова Н.В., Игидов Н.М. и др., в сб. *Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов*, Саратов: Саратовский ун-т, 1996, с. 128.
35. Колотова Н.В., Козьминых В.О., *Труды Междунар. науч. конф. "Перспективы развития естественных наук на Западном Урале"*, Пермь: Пермский ун-т, 1996, т. 1, с. 37.
36. Колотова Н.В., Козьминых Е.Н., Новосёлова Г.Н., Козьминых В.О., в сб. *Фармацевтическая наука и практика в новых социально-экономических условиях: науч. труды НИИФ*, М.: НИИ Фармации, 1997, т. 36, ч. 2, с. 8.
37. Колотова Н.В., Козьминых В.О., Долбилкина Э.В., Козьминых Е.Н., *Изв. АН, Сер. хим.* **1998** (11) 2317.
38. Колотова Н.В., Козьминых В.О., Долбилкина Э.В. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1998** 32 (9) 32.
39. Salvatori S., *Gazz. Chim. Ital.* **1891** 21 (2) 286.
40. Чупилова Е.А., Козьминых Е.Н., Попова О.А. и др., *Материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф. "Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2000, с. 78.
41. Чупилова Е.А., Трапезникова Н.Н., Козьминых Е.Н. и др., *Тез. докл. I Всероссийской конф. по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста*, Суздаль: Контакт-Сервис, 2000, с. 415.
42. Чупилова Е.А., Трапезникова Н.Н., Козьминых Е.Н., Козьминых В.О., *Тез. докл. LVIII-LIX межвуз. конф. "Студенческая наука Прикамья – проблемы регионального развития"*, Пермь: Пермская сельскохозяйств. акад., 2001, вып. 5, с. 11.
43. Трапезникова Н.Н., Козьминых Е.Н., Чупилова Е.А., Козьминых В.О., *Тез. докл. молодежной науч. школы-конф. "Актуальные проблемы органической химии"*, Екатеринбург: УрО РАН, 2001, с. 263.
44. Scarpati M.L., Trogolo C., Javarone C., *Gazz. Chim. Ital.* **1969** 99 (11) 1167; *РЖХим.* **1970** 13Ж143.
45. Berner E., Kolsaker P., *Acta Chem. Scand.* **1969** 23 (2) 597; *РЖХим.* **1969** 23Ж260.
46. Lee H.J., Kim T.Y., Kim J.N., *Synth. Commun.* **1999** 29 (24) 4375.
47. Игидов Н.М., Софьина О.А., Широнова Т.М. и др., *Тез. докл. Междунар. науч. конф. "Органический синтез и комбинаторная химия"*, М., Звенигород, 1999, с. 106.

48. Гаврилова Н.Е., Глебова Е.А., Залесов В.В. и др., *Материалы Всероссийской науч. конф., посвященной 95-летию Уфимского НИИВС им. И.И. Мечникова "Актуальные вопросы разработки, производства и применения иммунологических и фармацевтических препаратов"*, Уфа: ГУП Иммунопрепарат, 2000, ч. 2, с. 48.
49. Махмудов Р.Р., *Труды Междунар. науч. конф. "Перспективы развития естественных наук в высшей школе"*, Пермь: Пермский ун-т, 2001, т. 1, с. 158.
50. Козьминых В.О., Козьминых Е.Н., *Материалы межвуз. науч.-практ. конф. "Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2002, с. 25.
51. Cooke R.G., Merrett B.K., O'Loughlin G.J., Pietersz G.A., *Austral. J. Chem.* **1980** 33 (10) 2317; *РЖХим.* **1981** 13E183.
52. Chovin P., *Ann. Chim.* **1938** 9 (11) 447; *Chem. Abstr.* **1938** 32 74359.
53. Klingsberg E., *Chem. Rev.* **1954** 54 59.
54. Kozminykh V.O., Konshina L.O., Igidov N.M., *J. Prakt. Chem. (Chem.-Ztg.)* **1993** 335 (8) 714; *Chem. Abstr.* **1994** 120 (15) 191238n.
55. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Касаткина Ю.С., *ЖОрХ* **2001** 37 (11) 1604.
56. Касаткина Ю.С., Игидов Н.М., Козьминых В.О., *Тез. докл. V молодежной науч. школы-конф. по органической химии*, Екатеринбург: УрО РАН, 2002, с. 199.
57. Салоутин В.И., Базыль И.Т., Скрябина З.Э. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1994** (2) 299.
58. Андрейчиков Ю.С., Воронова Л.А., Астафьева И.Ю. и др., *А. с. СССР* 621 676, *Бюлл. изобрет.* **1978** (32) 74; *Chem. Abstr.* **1979** 90 87478.
59. Андрейчиков Ю.С., Воронова Л.А., Курдина Л.Н., *А. с. СССР* 910 627, *Бюлл. изобрет.* **1982** (9) 64; *Chem. Abstr.* **1982** 97 92298.
60. Андрейчиков Ю.С., Воронова Л.А., Козлов А.П., *ЖОрХ* **1979** 15 (3) 520.
61. Андрейчиков Ю.С., Воронова Л.А., Милютин А.В., *ЖОрХ* **1979** 15 (4) 847.
62. Алиев З.Г., Красных О.П., Масливец А.Н., Атовмян Л.О., *Изв. АН, Сер. хим.* **2000** (12) 2080.
63. Жикина И.А., Машевская И.В., Масливец А.Н., Постановова Г.А., *Тез. докл. Молодежной науч. школы по органической химии*, Екатеринбург: УрО РАН, 2000, с. 155.
64. Толмачева И.А., Машевская И.В., Масливец А.Н., *ЖОрХ* **2001** 37 (4) 630.
65. Машевская И.В., Жикина И.А., Махмудов Р.Р., Масливец А.Н., *Материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф. "Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2000, с. 62.
66. Машевская И.В., Толмачева И.А., Воронова Э.В. и др., *Хим.-фарм. журн.* **2002** 36 (2) 33.
67. Зыкова С.С., Игидов Н.М., Козьминых В.О. и др., *Тез. докл. V молодежной науч. школы-конф. по органической химии*, Екатеринбург: УрО РАН, 2002, с. 188.
68. Зыкова С.С., *Дисс. канд. фарм. наук*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2002.
69. Андрейчиков Ю.С., Воронова Л.А., Белых З.Д., Плаксина А.Н., *А. с. СССР* 666 799, *Бюлл. изобрет.* **1979** (48) 82; *Chem. Abstr.* **1980** 93 71822.
70. Масливец О.А., Масливец А.Н., *Труды Междунар. науч. конф. "Перспективы развития естественных наук в высшей школе"*, Пермь: Пермский ун-т, 2001, т. 1, с. 128.

71. Масливец А.Н., Машевская И.В., Красных О.П. и др., *ЖОрХ* **1992** 28 (12) 2545.
72. Софьина О.А., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н. и др., *Тез. докл. Междунар. науч. конф. "Органический синтез и комбинаторная химия"*, Москва, Звенигород, 1999, с. 105.
73. Игидов Н.М., Софьина О.А., Козьминых Е.Н. и др., *Материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф. "Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2000, с. 42.
74. Козьминых Е.Н., Игидов Н.М., Шавкунова Г.А., Козьминых В.О., *Изв. АН, Сер. хим.* **1997** (7) 1340.
75. Андрейчиков Ю.С., Воронова Л.А., Токмакова Т.Н. и др., А. с. СССР 529 162, *Бюлл. изобрет.* **1976** (35) 59; *РЖХим.* **1977** 22О120.
76. Масливец А.Н., Машевская И.В., Андрейчиков Ю.С., *ХГС* **1991** (6) 856.
77. Gardner T.S., Wenis E., Lee J., *J. Org. Chem.* **1961** 26 (5) 1514.
78. Красных О.П., Головнина О.В., Масливец А.Н. и др., *Тез. докл. Междунар. науч. конф. "Фармация в XXI веке: инновации и традиции"*, Санкт-Петербург: СПХФА, 1999, с. 23; *РЖХим.* **2001** 19Ж 262.
79. Игидов Н.М., Софьина О.А., Широнина Т.М. и др., *Тез. докл. Междунар. науч. конф. "Органический синтез и комбинаторная химия"*, Москва, Звенигород, 1999, с. 106.
80. Трапезникова Н.Н., Козьминых Е.Н., Махмудов Р.Р. и др., *Материалы межвуз. юбил. науч.-практ. конф., посвящ. 85-летию высшего образования на Урале "Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2001, с. 60.
81. Чиж В.Г., *Дисс. канд. хим. наук*, Пермь: Пермский ун-т, 1997.
82. Андрейчиков Ю.С., Тендрякова С.П., Налимова Ю.А., Крылова И.В., *ЖОрХ* **1982** 18 (1) 193.
83. Андрейчиков Ю.С., Тендрякова С.П., Налимова Ю.А., А. с. СССР 615 071, *Бюлл. изобрет.* **1978** (26) 76; *Chem. Abstr.* **1978** 89 129528.
84. Андрейчиков Ю.С., Тендрякова С.П., Налимова Ю.А., Воронова Л.А., *ХГС* **1977** (6) 755.
85. Софьина О.А., Козьминых В.О., Игидов Н.М. и др., *Материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф. "Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2000, с. 73.
86. Софьина О.А., Козьминых В.О., Игидов Н.М. и др., *Тез. докл. участников школы молодых ученых "Органическая химия в XX веке"*, Москва: МСХА, 2000, с. 110.
87. Андрейчиков Ю.С., Тендрякова С.П., Налимова Ю.А. и др., А. с. СССР 630 254, *Бюлл. изобрет.* **1978** (40) 36; *РЖХим.* **1979** 12О162П.
88. Софьина О.А., Козьминых Е.Н., Игидов Н.М. и др., *Материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф., посвящ. 275-летию г. Перми и 80-летию фарм. образования на Урале "80 Лет фармацевтическому образованию и науке на Урале: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 1998, с. 56.
89. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н., *ХГС* **2002** (3) 399.
90. Трапезникова Н.Н., Козьминых Е.Н., Софьина О.А., Козьминых В.О., *Материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф., посвящ. 275-летию г. Перми и 80-летию фарм. образования на Урале "80 лет фармацевтическому*

- образованию и науке на Урале: итоги и перспективы", Пермь: Пермская фарм. акад., 1998, с. 61.
91. Трапезникова Н.Н., Козьминых Е.Н., Козьминых В.О., *Материалы и тез. докл. региональной науч. конф. "Проблемы теоретической и экспериментальной аналитической химии"*, Пермь: Пермский ун-т, 2002, с. 147.
 92. Трапезникова Н.Н., Тимофеева Л.А., Махмудов Р.Р. и др., *Тез. докл. областной конф. "Проблемы химии и экологии"*, Пермь: Пермский технич. ун-т, 2002, с. 26.
 93. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Софьина О.А., Трапезникова Н.Н., в сб. *Новые достижения в химии карбонильных и гетероциклических соединений*, Саратов: Саратовский ун-т, 2000, с. 113.
 94. Козьминых Е.Н., Игидов Н.М., Козьминых В.О. и др., *ЖОрХ* **2000** 36 (9) 1381.
 95. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н. и др., *Материалы юбил. межвуз. науч.-практ. конф. "Актуальные проблемы фармацевтической науки и образования: итоги и перспективы"*, Пермь: Пермская фарм. акад., 2000, с. 52.
 96. Андрейчиков Ю.С., Гейн Л.Ф., Гейн В.Л. и др., А. с. СССР 677 328, *Бюлл. изобрет.* **1981** (1) 242.
 97. Андрейчиков Ю.С., Гейн Л.Ф., Гейн В.Л., Ионов Ю.В., *ЖОрХ* **1981** 17 (5) 1116.
 98. Некрасов Д.Д., *ХГС* **2001** (8) 1011.
 99. Bregant N., Matijević J., Širola I., Balenović K., *Bull. Sci. Cons. Acad. Sci. et Arts. RSFY* **1972** A17 (5–6) 148; *РЖХим.* **1973** 4Ж281.

Барбитуровые кислоты в синтезе новых гетероциклических систем.

2. Синтез производных пиримидина, аннелированных кислород- и серусодержащими гетероциклами¹

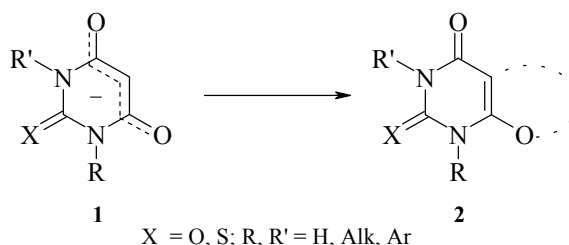
Краснов К.А.

*С-Петербургская Государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова
195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47*

1. Введение

В первой части обзора работ по реакциям гетероаннелирования пергидропиримидин-2,4,6-трионов (барбитуровых кислот) **1** были рассмотрены важнейшие свойства соединений этого класса, даны ссылки на обзоры и важнейшие исследования в этой области. Объем материала по использованию барбитуровых кислот в синтезе аннелированных азотистых гетероциклов и спиропиримидинов дает представление о значительном "синтетическом потенциале" этого класса.

Возможности использования барбитуровых кислот для получения производных пиримидина, аннелированных кислород- и серусодержащими гетероциклами, достаточно очевидны. Как и многие 1,3-дикетоны, барбитуровая кислота **1** (X = O, R = R' = H) и ее производные обладают весьма реакционноспособным β-дикарбонильным фрагментом, в котором нуклеофильными центрами являются атомы углерода C(5) и кислорода O(4) или O(6), что создает благоприятные условия для аннелирования подобных соединений через триаду атомов C(5)-C(6)-O(6).

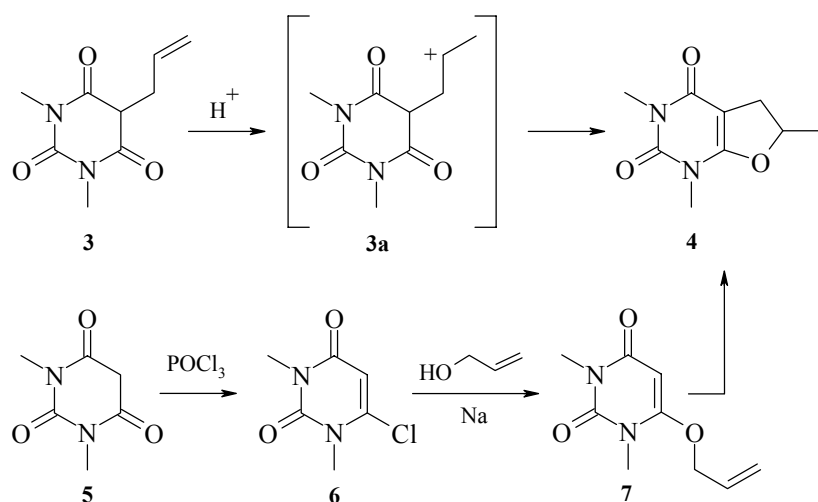


В соответствии с этим, значительное число гетероциклов, синтезированных на основе производных **1**, включает пиримидофурановую или пиримидопирановую систему **2**. В то же время своеобразие барбитуровых кислот на фоне химически родственных классов – β-дикетонов и лактамов, придает реакциям аннелирования производных **1** весьма необычный характер, а в ряде примеров приводит к протеканию аномальных процессов, не описанных для других классов соединений. Это позволяет еще раз отметить, что дальнейшее развитие химии барбитуровых кислот будет вызывать значительный интерес.

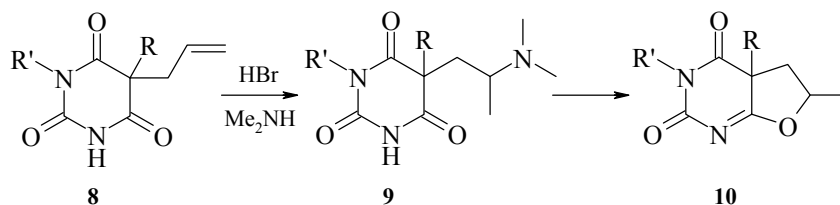
¹Продолжение. Начало см. Краснов К.А., в кн. *Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов*, под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003, т. 1, с. 314.

2. Барбитуровые кислоты в синтезе фуро[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионов

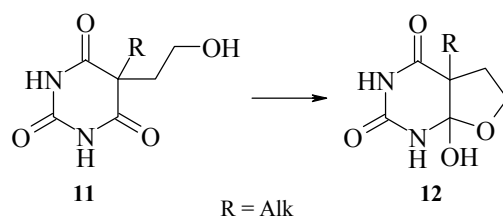
Одним из путей синтеза соединений пиримидофуранового ряда является циклизация 5-алкенил- или 5-алкинилбарбитуровых кислот. Так, из 5-аллилпроизводного **3** при термическом или кислотном катализе с высоким выходом образуется 1,3,6-триметил-5,6-дигидрофуро[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дион **4** [1]. Селективность замыкания пятичленного, а не шестичленного цикла обусловлена, вероятно, протеканием реакции через карбокатион **3a**. Соединение **4** было также синтезировано из 1,3-диметил-6-аллилоксиурацила **7** [1], полученного из 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **5** через 1,3-диметил-6-хлорурацил **6** [2].



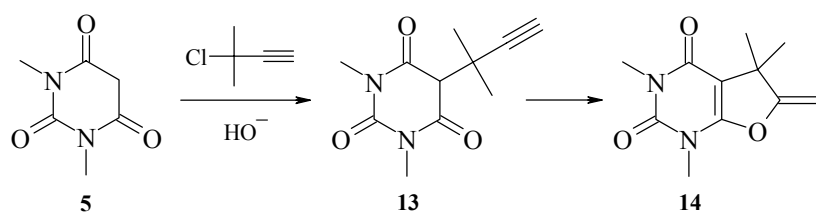
5,5-Диаллилбарбитуровые кислоты **8** ($R = \text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $R' = \text{H}$, Me) при последовательной обработке HBr и диметиламином циклизуются в производные тетрагидрофурипиримидина **10** [3], реакция протекает через промежуточное 2-диметиламинопропилпроизводное **9** [4]. В аналогичные реакции вступают 5-аллил-5-алкилбарбитуровые **8** и 5-(2-бромпропил)-5-фенилбарбитуровая кислоты [5, 6].



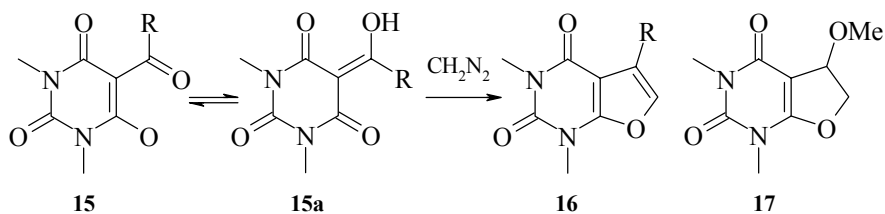
Для 5-β-гидроксиэтилбарбитуровых кислот **11** характерна самопроизвольная изомеризация в лабильные бициклические полуацетали **12** [7, 8].



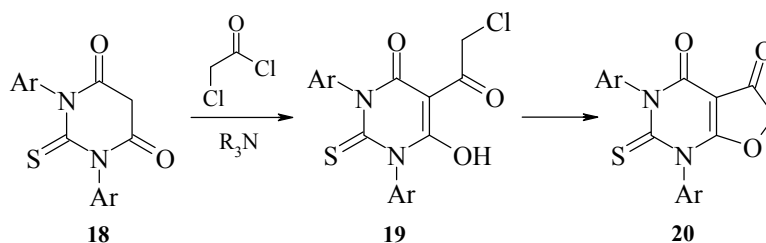
Алкилирование кислоты **5** 1,1-диметилпропаргилхлоридом в условиях меж-фазного катализа приводит к кислоте **13**, которая самопроизвольно циклизуется в дигидрофуоропроизводное **14**, однако суммарный выход продукта составляет всего 13% [9].



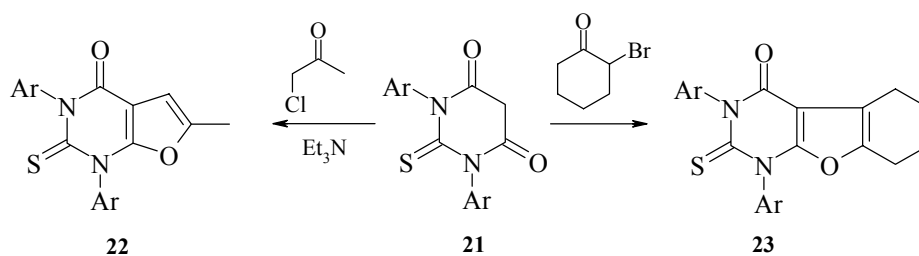
Образование фуropyrimидинов наблюдается в случае диполярного присоединения диазометана к 1,3-диметил-5-ацилбарбитуровым кислотам **15** (R = H, Alk), реагирующим в *экзо*-енольной таутомерной форме **15a**. Из 5-формилпроизводного образуется смесь соединений **16** и **17** (R = H), а из других ацилпроизводных (R = Me, Alk) – только фуropyrimидины **17** в смеси с моноциклическими производными пиридина [10–12].



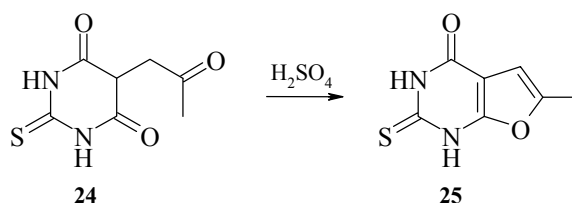
Ацилирование 1,3-диарил-2-тиобарбитуровых кислот **18** хлорацетилхлоридом и дальнейшая самопроизвольная циклизация 5-хлорацетилбарбитуровых кислот **19** приводит к бициклическим производным 2,3-дигидрофуран-3-она **20** [13].



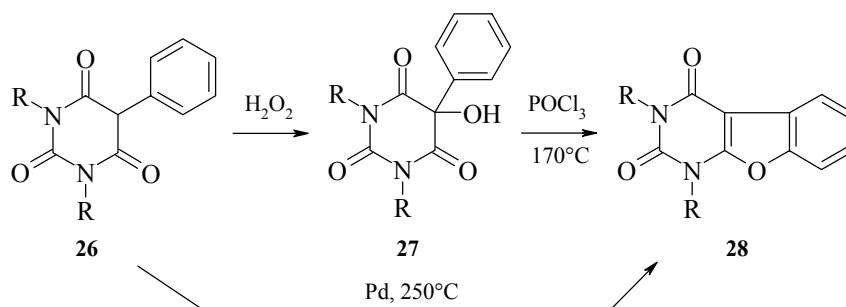
Алкилирование кислот **21** хлорацетоном позволяет в одну стадию получить соединения **22** [14], а α -бромциклогексаном – трициклические производные **23** [15].



5-Ацетонил-2-тиобарбитуровая кислота **24** циклизуется в более жестких условиях (в конц. H_2SO_4), образуя фуropyримидиновое производное **25** [16].



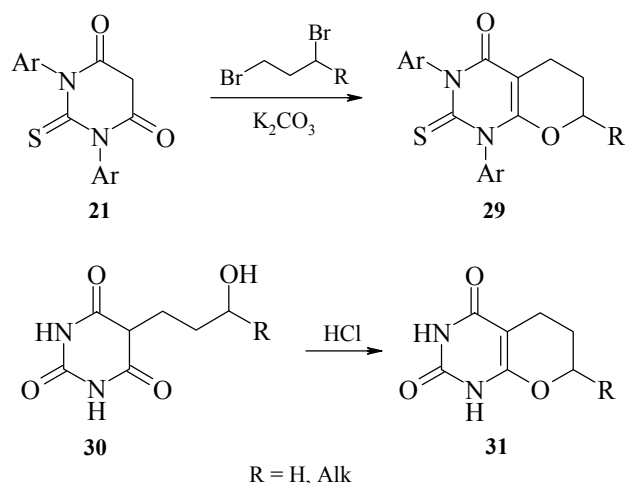
Пример необычной циклизации 5-фенилбарбитуровой и 1,3-диметил-5-фенилбарбитуровой кислот **26** ($\text{R} = \text{H}, \text{Me}$) в производные бензофуropyримидин-2,4-диона **28** описан в работе [17].



Прямое превращение кислот **26** в соединения **28** требует жестких условий (250°C), но несмотря на это, протекает с высоким выходом (83%). 5-Гидрокси-5-фенилпроизводные **27**, получаемые окислением исходных кислот **26**, циклизуются в бензофуropyримидины **28** несколько легче [17].

3. Барбитуровые кислоты в синтезе пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионов

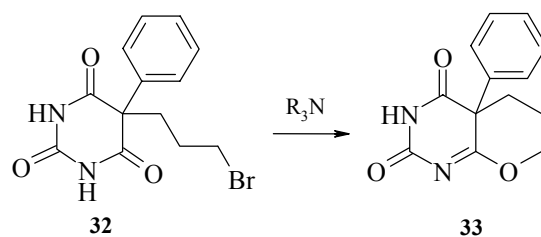
Среди гетероциклических систем, синтезированных из барбитуровых кислот, эта группа наиболее многочисленна, что очевидно связано с относительной легкостью замыкания триады атомов C(5)-C(6)-O(6) в шестичленный цикл.



1,3-Диарилбарбитуровые кислоты **21** при алкилировании 1,3-дибромпропаном и 2,4-дибромбутаном образуют дигидро-5*H*-пиранопиримидины **29** [18]. Интересно отметить, что при всей очевидности этой реакции, в литературе больше нет примеров гетероаннелирования β-дикарбонильного фрагмента барбитуровых кислот при алкилировании бифункциональными алкилгалогенидами.

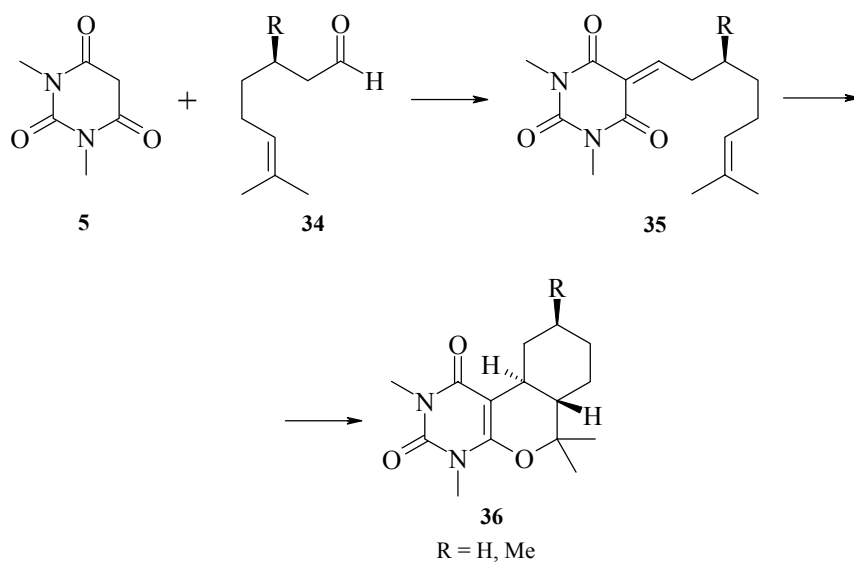
Образование дигидропирановой системы **31** наблюдается при обработке сухим HCl γ-гидроксильных барбитуровых кислот **30**, эта реакция алкилирования может протекать по одному из двух механизмов – либо через карбокатион RCH⁺, либо через присоединение гидроксильной группы к карбонилу C=O(6) [19, 20].

5-Фенил-5-(3-бромпропил)барбитуровая кислота **32** циклизуется под действием оснований в производное дигидропиранопиримидина **33** [5, 6].

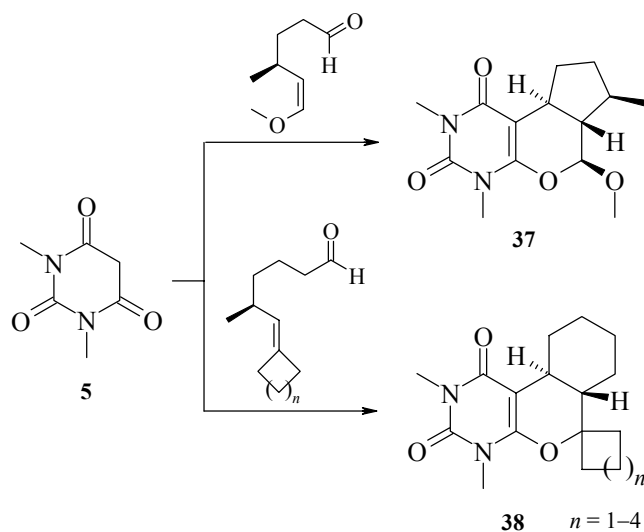


Интересный подход к синтезу трициклических и более сложных дигидропирановых систем основан на стереоселективной конденсации барбитуровых кислот с непредельными альдегидами. Взаимодействие 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **5**

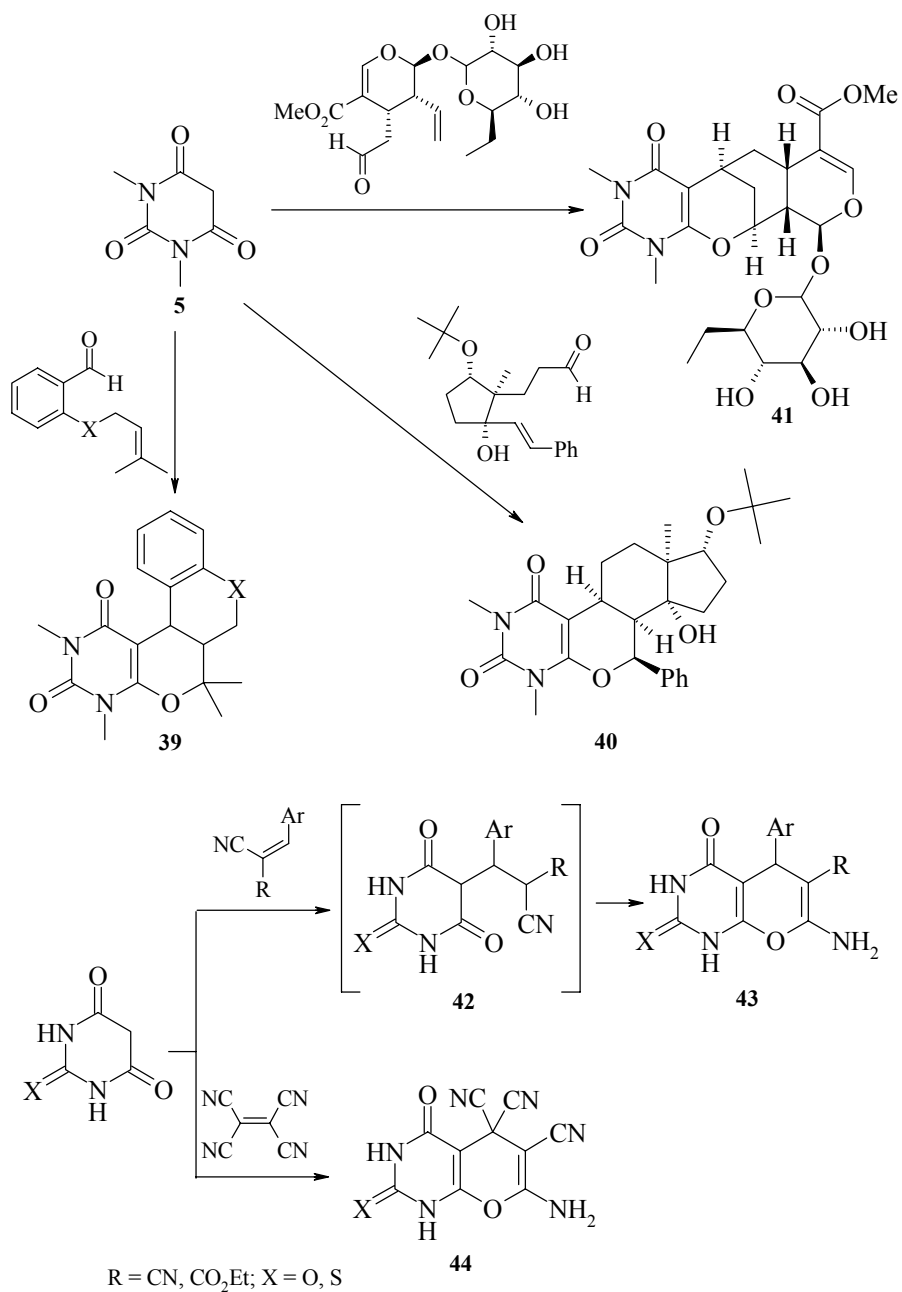
с цитронеллалем **34** ($R = \text{Me}$) и подобными альдегидами протекает через 5-алкилиденпроизводные **35**, которые внутримолекулярно циклизируются по механизму реакции Дильса–Альдера в азааналоги природных терпеноидных соединений **36** [21, 22].

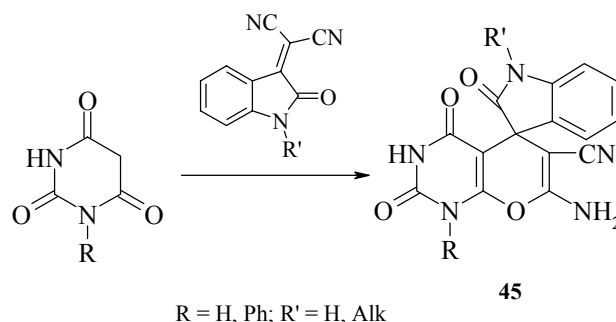


В аналогичных реакциях кислоты **5** с соответствующими альдегидами были синтезированы другие, энантиомерно чистые трициклические пиридопираны **37** [23] и их спироаналоги **38** [22].



Взаимодействие кислоты **5** с ароматическими альдегидами приводит к пиримидопиранам тетрациклического строения **39** ($X = CH_2$) [24, 25], $X = O$ [26, 27], $X = S$ [24], $X = NSO_2Me$ [24]. Аналогичный подход был использован в синтезе стероидного гетероаналога **40** [28] и аналога тритерпеновых гликозидов **41** [29].

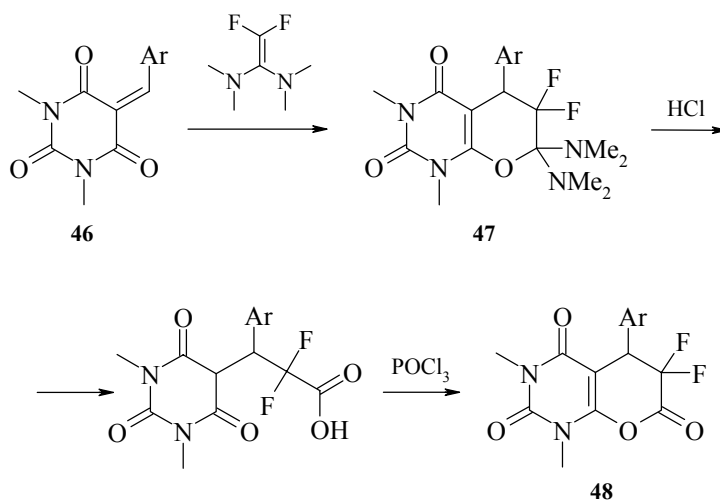




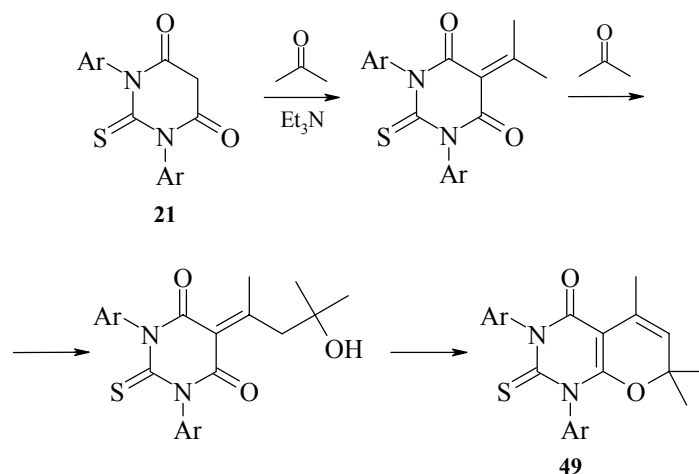
Одним из наиболее распространенных путей получения пиримидопиранов является присоединение барбитуровых кислот по Михаэлю к 5-арилиденпроизводным малондинитрила или этилцианацетата с образованием аддуктов **42**, которые далее циклизуются в 7-амино-5-арил-5*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионы **43** [30–33].

Аналогичное присоединение барбитуровых кислот к тетрацианэтилену приводит к соединениям **44** [34], а в реакции с илидами изатина образуются спиропроизводные пиримидопирана **45** (R = H [35, 36] и R = Ph [37]).

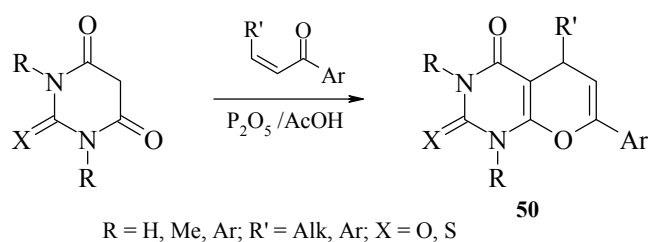
5-Арилиденбарбитуровые кислоты **46** взаимодействуют с 1,1-бис(диметиламино)-2,2-дифторэтаном по механизму реакции Дильса–Альдера с образованием соединений **47**, рециклизация которых приводит к производным **48** [38].



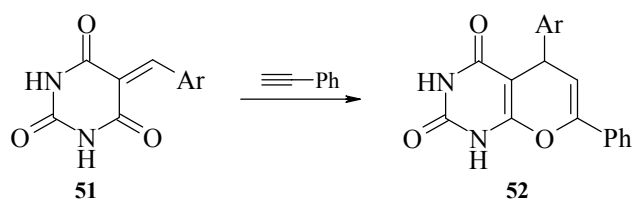
Оригинальный своей простотой одностадийный способ синтеза, позволяющий с 90%-ным выходом получать пиримидопираны **49** из 1,3-диарил-2-тиобарбитуровых кислот **21** и ацетона, описан в работе [39].



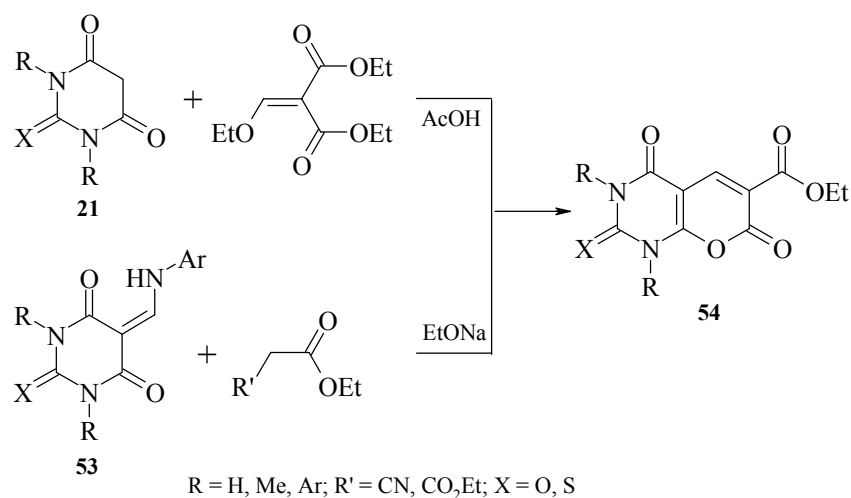
Присоединение к халконам барбитуровых [40] и 1,3-диарил-2-тиобарбитуровых [41, 42] кислот приводит к образованию соответствующих производных **50**.



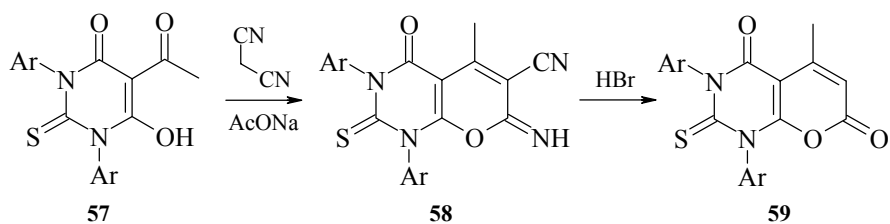
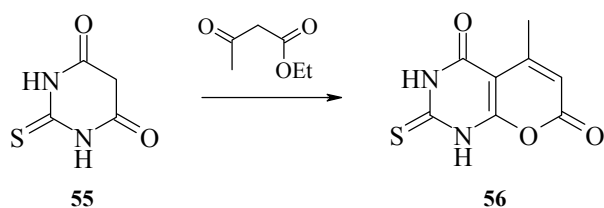
Аналогичные 2,4-диарилпирановые системы **52** могут быть получены в результате присоединения фенилацетилена к 5-бензилиденбарбитуровым кислотам **51** (в ходе трехкомпонентной конденсации барбитуровой кислоты, ароматического альдегида и фенилацетилена) [43].



2-Оксо-3H-пирано[2,3-d]пиримидин-2,4-дионы **54**, диазааналоги кумаринов, могут быть получены несколькими путями, например, конденсацией кислот **21** с этоксиметиленмалонатом [44], либо через 5-аминометиленбарбитуровые кислоты **53**, взаимодействующие с диэтилмалонатом или этилцианацетатом в щелочных условиях [44–46].

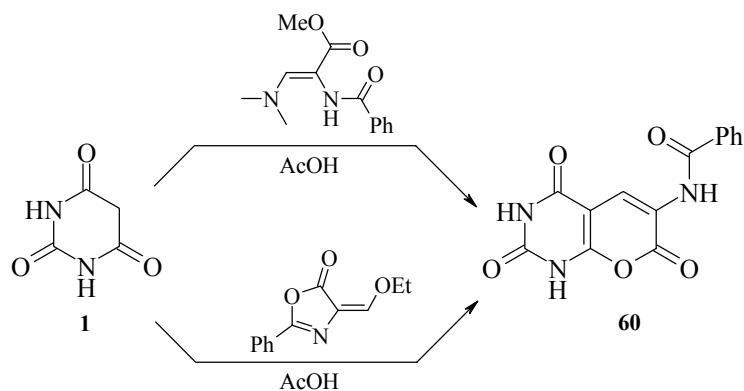


Аналогично, 2-тиобарбитуровая кислота **55** конденсируется с этилацетоуксусным эфиром, образуя соединение **56** [47].

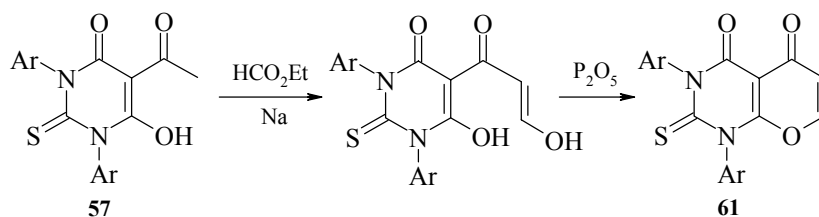


Циклизация 5-ацетилбарбитуровых кислот **57** под действием малонодинитрила приводит к соединениям **58**, при кислотном гидролизе которых получают 2-оксопиранопиримидины **59** [48].

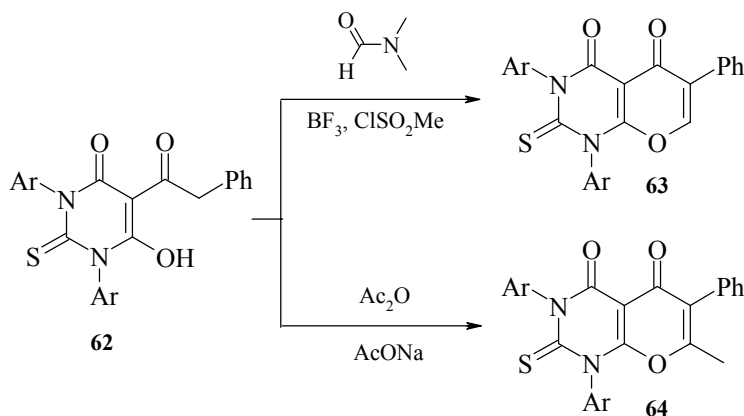
При конденсации барбитуровой кислоты **1** с метиловым эфиром α -диметиламинометилгиппуровой кислоты был получен 3-бензоиламино-2-оксо-3H-пирано[2,3-d]пиримидин-2,4-дион **60** [49], а в другом примере это же соединение **60** было синтезировано на основе взаимодействия кислоты **1** с производным дигидрооксазол-5-она [50].



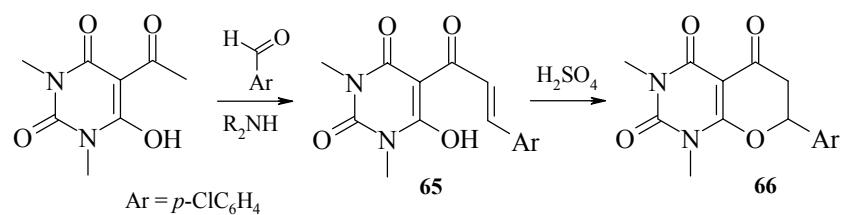
4-Оксо-5H-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4-дионы **61**, диазааналоги хромона, могут быть получены из 5-ацилбарбитуровых кислот **57** конденсацией по Кляйзену с этилформиатом и последующей циклизацией образующихся гидроксиметилпроизводных действием P_2O_5 [18].



Аналогично, 5-фенилацетилбарбитуровые кислоты **62** циклизуются при формилировании в жестких условиях в соединения **63**, а при ацилировании – в метилпроизводные **64** [51].

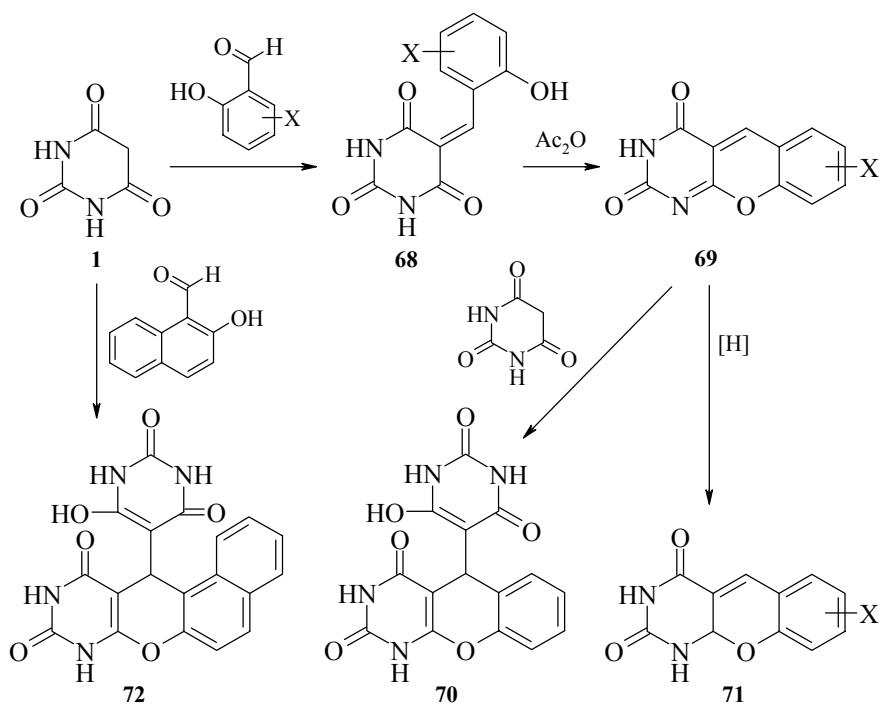
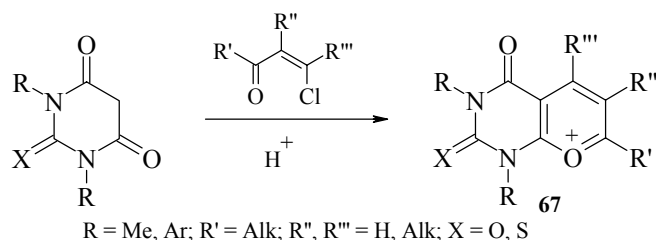


При конденсации 1,3-диметил-5-ацетилбарбитуровой кислоты с *n*-хлорбенальдегидом образуется халкон **65**, циклизация которого в серной кислоте 96% приводит к производному 2,3-дигидропиран-4-она **66** [52].



Соединение **66** может рассматриваться как диазааналог природных флавоноидных (флаваноновых) веществ [53].

1,3-Дизамещенные барбитуровые кислоты, присоединяясь к 2-хлорвинилкетонам в присутствии сильных кислот, образуют пиримидопирилевые соли **67** [54]. Вместо 2-хлорвинилкетонов в данной реакции могут быть использованы ацетилацетон и другие ациклические 1,3-дикетоны [54].



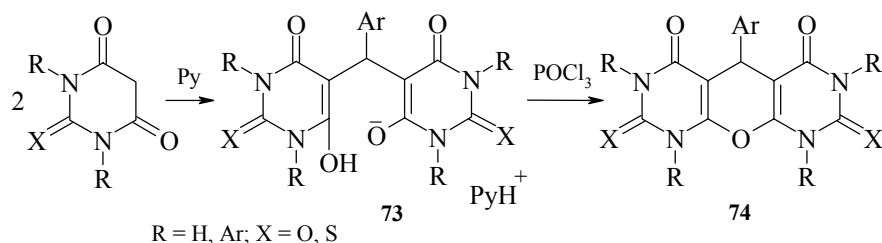
Как весьма важную в практическом отношении следует отметить реакцию конденсации барбитуровых кислот с *o*-гидроксibenзальдегидами, приводящую к хроменопиримидинам – производным 5-деаза-10-оксафлавина **69** (X = H).

Хроменопиримидины **69** представляют интерес как структурные аналоги и биомиметики кофермента 5-деазафлавина, ответственного за регуляцию некоторых клеточных окислительно-восстановительных процессов [55], а также как эффективные мягкие окислители, используемые в органическом синтезе для окисления спиртов, тиолов и др. [55–58]. Для получения 5-деаза-10-оксафлавинов **69** барбитуровую кислоту **1** конденсируют с соответствующим производным салицилового альдегида, а образующуюся 5-*o*-гидроксibenзилиденбарбитуровую кислоту **68** циклизуют в среде уксусного ангидрида [59].

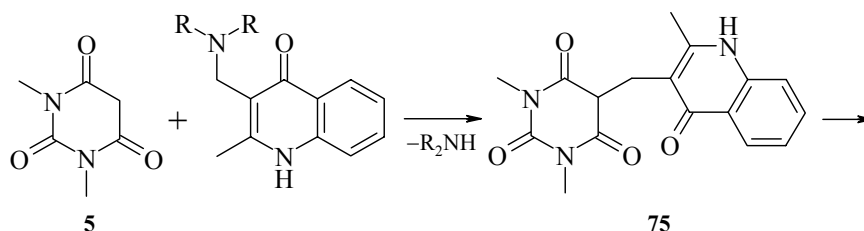
Восстановление соединений **69** приводит к дигидро-5-деаза-10-оксафлавинам **71** [55]. Интересно отметить, что 5-деаза-10-оксафлавины **69** легко присоединяют кислоту **1**, превращаясь в соединения **70**, эти же соединения могут быть получены из интермедиатов **68** и кислоты **1** [60].

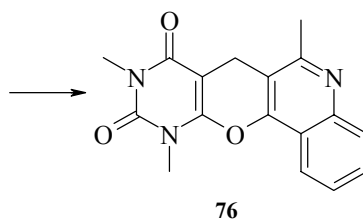
При взаимодействии кислоты **1** с 2-гидрокси-1-нафталальдегидом был синтезирован тетрациклический аналог 5-деазафлавина **72** [61].

К аналогам 5-деазафлавина можно отнести также еще одну группу трициклических соединений, 5*H*-пирано[2,3-*d*:6,5-*d'*]дипиримидинов **75**, которые были получены из барбитуровых кислот **73** и ароматических альдегидов. В присутствии оснований (пиридин и др.) барбитуровые и 2-тиобарбитуровые кислоты реагируют с альдегидами, образуя не бензилиденпроизводные **46**, а соли *bis*-5,5-пиримидинилметанов **73**, которые под действием дегидратирующих агентов могут быть циклизваны в производные **74** [62, 63].

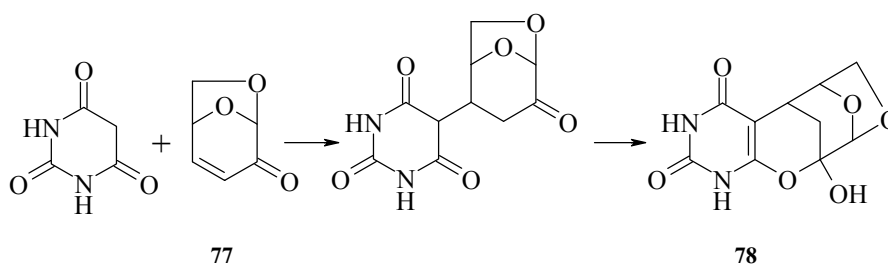


Из тетрациклических пирано[2,3-*d*]пиримидиновых систем можно отметить соединение **76**, синтезированное из 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **5** и 2-метил-3-аминометилхинолонов, реакция возможно, протекает через выделенный интермедиат **75** – продукт алкилирования кислоты **5** основанием Манниха [64].



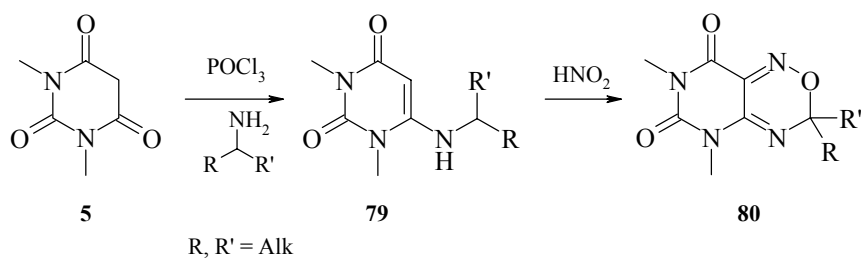


Другая тетрациклическая система **78** образуется в результате присоединения по Михаэлю барбитуровой кислоты к левоглюкозенону **77** с последующей циклизацией в полукеталь **78** [65].

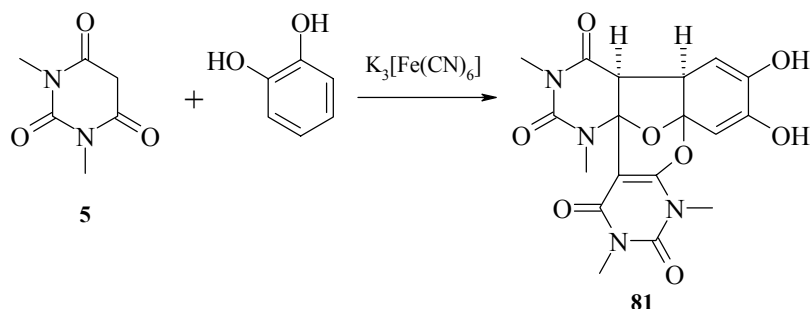


4. Другие направления аннелирования барбитуровых кислот кислородсодержащими гетероциклами

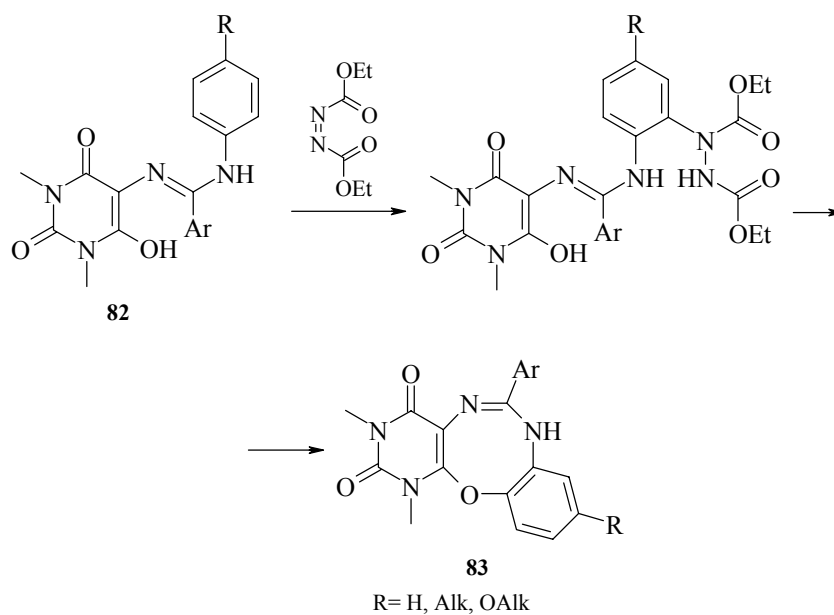
Существует ряд реакций аннелирования барбитуровых кислот, приводящих к гетероциклам, отличным от фуропиримидиновых или пиранопиримидиновых систем. Так, при нитрозировании 1,3-диметил-6-(2-алкиламино)урацилов **79** образуются производные 2-окса-1,4-диазинового ряда **80** [66].



Окислительная конденсация кислоты **5** с гидрохиноном приводит к образованию сложной пентациклической системы **81** [67].



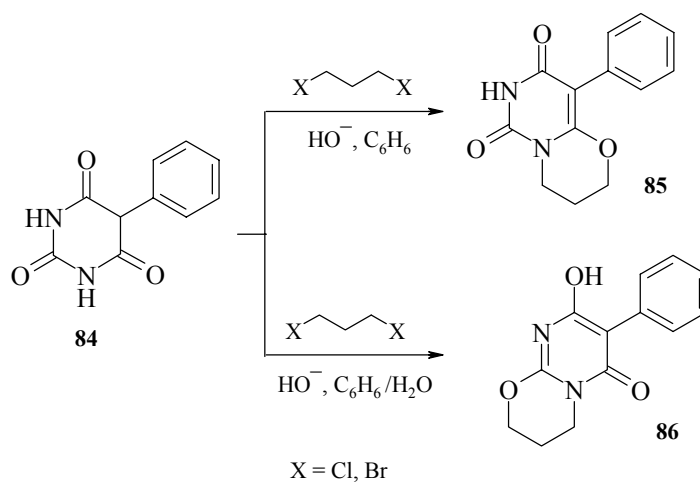
Пути аннелирования барбитуровых кислот циклами, содержащими более шести атомов, остаются до настоящего времени практически неразработанными. Единственным примером подобного рода является циклизация 5-(N-арилбензамидино)-1,3-диметилбарбитуровых кислот **82** под действием диэтилазодикарбоксилата в производные пиримида-[4,5-*b*][1,4,6]-бензоксадиазоцина **83**, включающие восьмичленный гетероцикл [68].



Этим примером можно закончить тему аннелирования барбитуровых кислот кислородными гетероциклами через атом углерода C(5). Рассмотренное направление, приводящее к пиримида[4,5-*b*]-содержащим системам, является важнейшим, но не единственным для барбитуровых кислот, гетероциклизация которых может осуществляться и через атом азота N(1), с образованием пиримида[1,2-*b*]- и пиримида[4,3-*d*]-производных. Как уже было отмечено в первой части обзора, уреидный фрагмент N(1)-C(2)(O)-N(3) в барбитуровой кислоте **1**, как правило, гораздо менее реакционноспособен по сравнению с β-дикарбонильной пентадой атомов

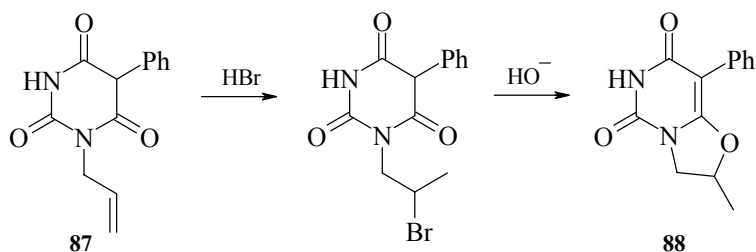
O(4)-C(4)-C(5)-C(6)-O(6), поэтому аннелирование через атом азота N(1) может наблюдаться в случае производных **1**, имеющих, например, стерически дезактивированный β -дикарбонильный фрагмент.

Так, алкилирование 5-фенилбарбитуровой кислоты **84** 1,3-дигалогенпропанами в абсолютном бензоле приводит к образованию производного пиримидо-[4,3-*d*]оксазина **85**, а в случае проведения реакции в двухфазной системе вода–бензол образуется изомерный пиримидо[1,2-*b*]оксазин **86** [69, 70].

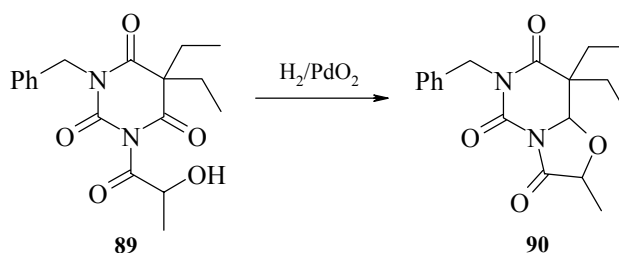


Эти интересные результаты можно объяснить, если предположить, что в первом случае реакция протекала через моноанион кислоты **84**, а во втором случае – через дианион.

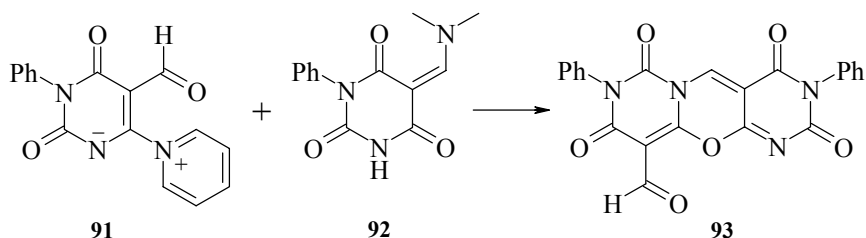
Из 1-аллил-5-фенилбарбитуровой кислоты **87** присоединением HBr была получена 1-(2-бромпропил)-5-фенилбарбитуровая кислота, которая в щелочной среде циклизовалась в производное пиримидо[4,3-*d*]оксазольного ряда **88** [69].



Каталитическое гидрирование 1- α -гидроксипропионил-3,5,5-тризамещенной кислоты **89** при атмосферном давлении приводит к образованию производного пергидропиримидооксазола **90** [71].

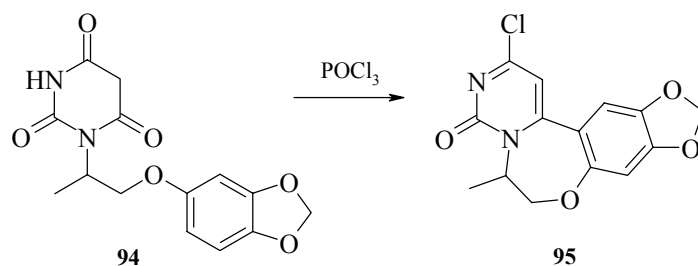


При взаимодействии илида **91** с 1-фенил-5-диметиламинометилденбарбитуровой кислотой **92** протекает серия превращений с образованием в конечном итоге редкой пиримидо[3',4'-*a*]пиримидо-[4'',5''-*d*]оксазиновой системы **93** [72].



Вероятно, ключевой стадией этого процесса является реакция дипольного 1,4-присоединения, где диполь, возникающий *in situ* при отщеплении пиридина от илида **91**, присоединяется к диеновой системе соединения **92**.

Изясная циклизация 1-[2-(бензо[1,3]диоксол-5-илокси)1-метил-этил]-барбитуровой кислоты **94** под действием хлорокиси фосфора, приводит к замыканию семичленного цикла и образованию бензо[*c*]пиримидо[1,6-*a*]азепиновой системы **95** [73].



5. Аннелирование барбитуровых кислот серусодержащими гетероциклами

В ряде случаев тиоаналоги фуоро[2,3-*d*]- и пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4-диононов могут быть получены из соответствующих 6-тиобарбитуровых кислот. Так, производное тиено[2,3-*d*]пиримидина **97** синтезировали, превращая 2-тио-5-ацетонилбарбитуровую кислоту в ее 6-тиоаналог **96**, который циклизовали в серной кислоте [16].



97



98

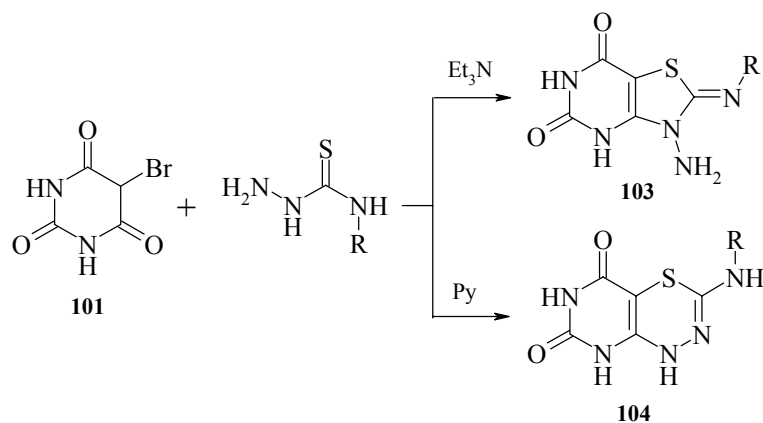
98



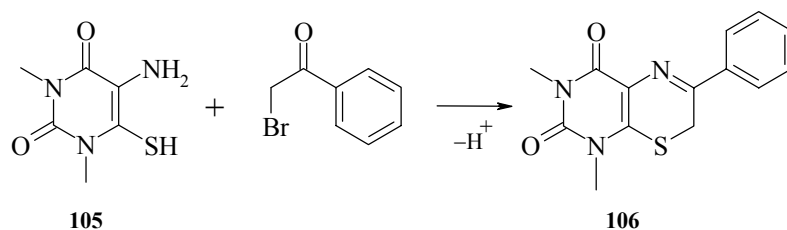
100

$$X = \text{O, S, NH}$$

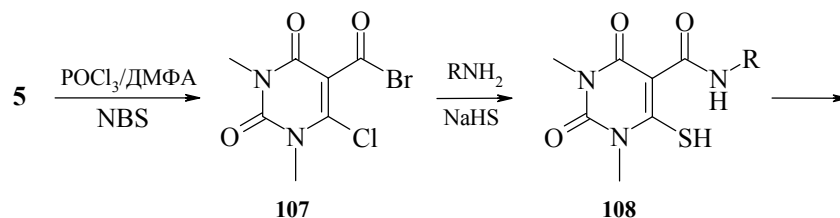

Взаимодействие кислоты **101** с 4-алкилзамещенными тиосемикарбазидами в спирте в присутствии триэтиламина приводит к образованию производных N-аминотиазоло[5,4-*d*]пиримидина **103**, в то же время из этих же реагентов при катализе пиридином образуется соединение **103** в смеси с производным другой гетероциклической системы – 1,3,4-тиадиазино[5,6-*d*]пиримидином **104** [78].

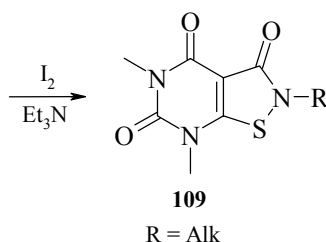


При алкилировании 1,3-диметил-5-амино-6-тиобарбитуровой кислоты **105** фенацилбромидом было получено производное пиримидотиазина **106** [79].

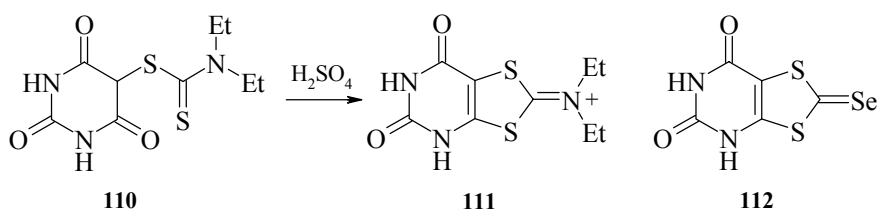


Для синтеза 3-оксо-2,3-дигидроизотиазоло[5,4-*d*]пиримидинов **109** был использован пятистадийный метод. Хлорформилирование 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **5** и бромирование альдегида N-бромсукцинимидом приводило к бромангидриду **107**, из которого получали амид и замещали атом хлора в положении 6 на меркаптогруппу, а образовавшуюся 1,3-диметил-5-аминоацил-6-тиобарбитуровую кислоту **108** циклизовали в производное **109** действием иода и триэтиламина [80].

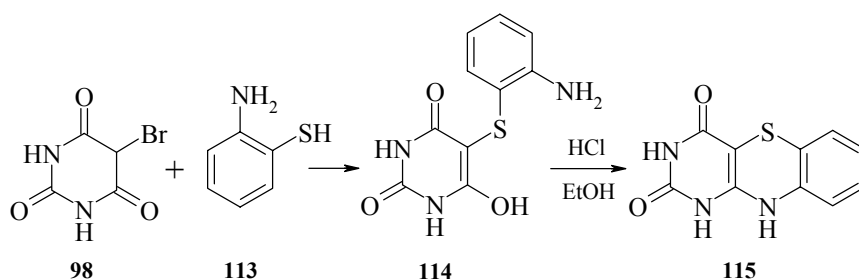




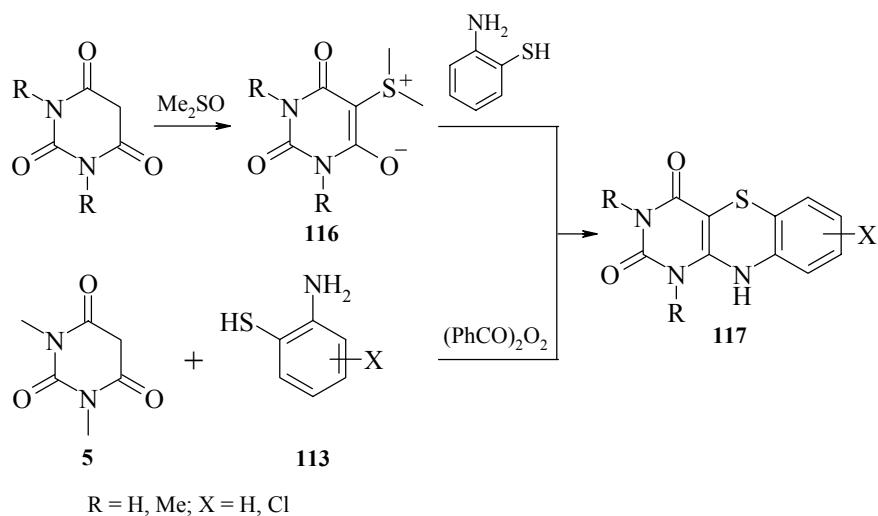
Циклизация тиуронийбарбитуровых кислот **110** в серной кислоте позволила получить 2-диэтилимино-1,3-дитиоло[4,5-*d*]пиримидин **111**, стабилизированный в виде соли [81]. Аналогично было получено 2-селенопроизводное **112** [81].



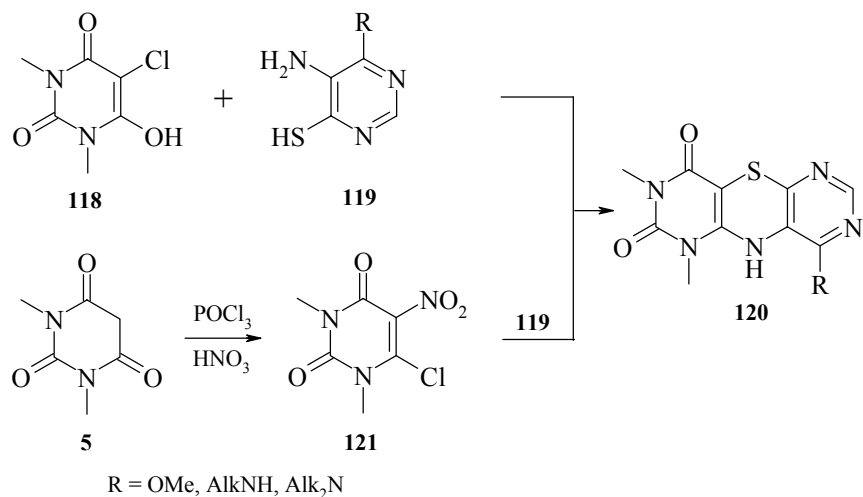
Барбитуровые кислоты и производные *o*-аминотиофенола **113** могут быть использованы в синтезе трициклических бензтиазолопиримидиновых структур – еще одной группы гетероаналогов флавиновых ферментов. Так, из 5-бромбарбитуровой кислоты **98** была получена кислота **114**, циклизация которой привела к соединению **115** [82].



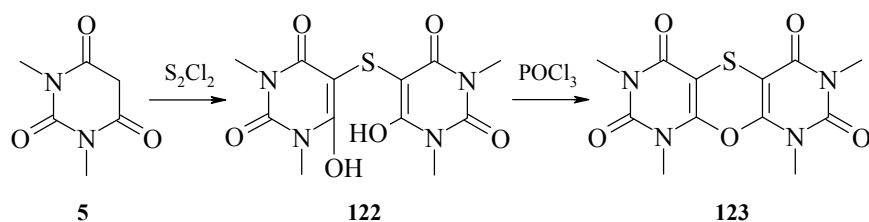
Бензтиазолопиримидины **117** получались сочетанием барбитуровых кислот с диметилсульфоксидом и дальнейшим замещением диметилсульфониевой группы в интермедиате **116** при взаимодействии с *o*-аминотиофенолом и его производными [83]. Еще более простой путь синтеза соединений **117** заключается в окислительной конденсации кислоты **5** с производными **113** в присутствии перекиси бензоила [84].



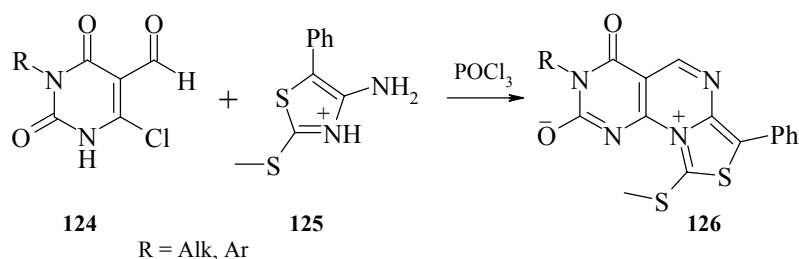
Трициклические системы 1,4-тиазино[2,3-*d*:6,5-*d'*]дипиримидинового ряда **120** были получены из 1,3-диметил-5-хлорбарбитуровой кислоты **118** и 5-амино-6-меркаптопиримидинов **119** [82]. Другой метод синтеза основан на взаимодействии 1,3-диметил-5-нитро-6-хлорурацила **121** и соединений **122**, что также приводит к образованию производных **120** [85].



При циклизации *бис*-5-тиобарбитуровой кислоты **122**, получаемой взаимодействием кислоты **5** с монохлоридом серы или тионилхлоридом, возникает редкая 1,4-тиапирано[2,3-*d*:6,5-*d'*]дипиримидиновая система **123** [86].

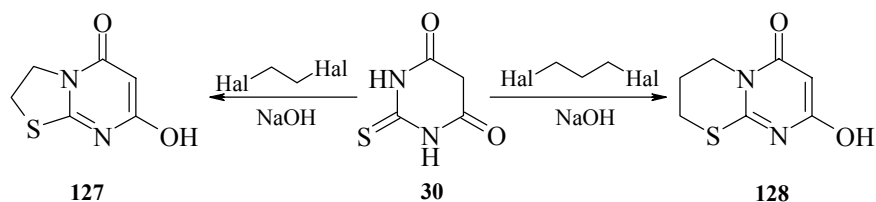


5-Формил-6-хлорурацилы **124**, полученные по обычной схеме из 1-алкилбарбитуровых кислот, конденсируются с бензолсульфонатом 4-амино-2-метилтио-5-фенилтиазолия **125**, что приводит к образованию необычных цвиттер-ионных гетероциклов **126** [87].



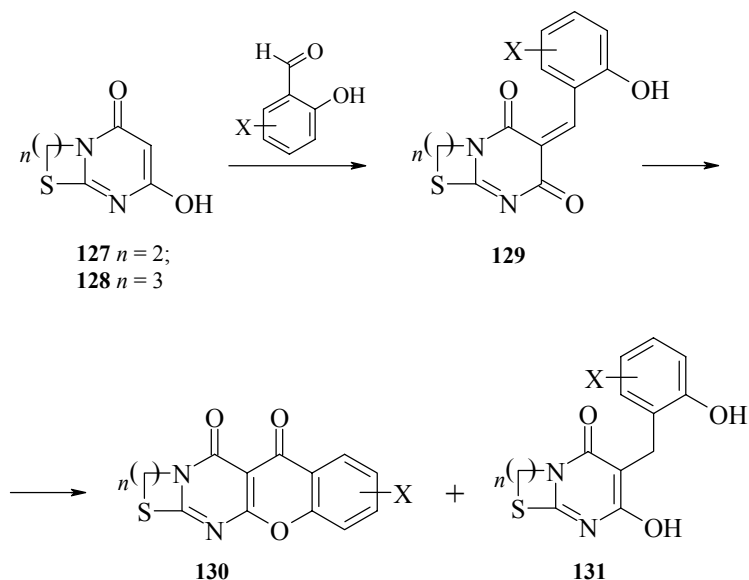
Для синтеза производных пиримидо[1,2-*b*]тиазольного и пиримидо[1,2-*b*]тиазинового ряда могут быть использованы 2-тиобарбитуровые кислоты, которые в отличие от барбитуровых кислот, за счет наличия в уреидном фрагменте активного нуклеофильного центра – атома серы, в реакциях алкилирования образуют прежде всего алкилтиопроизводные. Это обстоятельство позволяет с помощью бифункциональных алкилирующих агентов превращать 2-тиобарбитуровые кислоты в производные пиримидина, аннелированные различными серусодержащими гетероциклами через узловые атомы N(1) и C(2), однако литературные данные по этому вопросу крайне ограничены.

Алкилирование кислоты **30** 1,2-дигалогенэтаном или 1,3-дигалогенпропаном в присутствии тройного избытка щелочи приводит к образованию, соответственно, производных пиримидотиазола **127** и пиримидотиазина **128** [88].

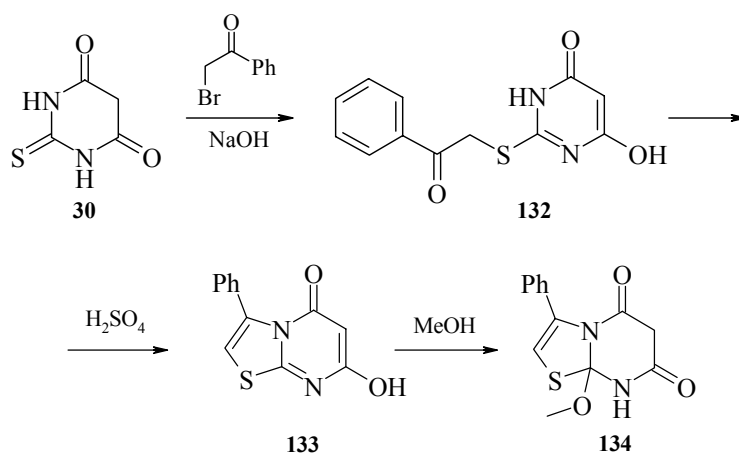


На основе взаимодействия соединений **127**, **128** с *o*-гидроксibenзальдегидами были получены с высоким выходом новые тетрациклические системы **130** [88, 89]. Механизм этой весьма необычной конденсации пока не установлен, можно лишь предположить, что реакция протекает через промежуточные 5-арилиденпроиз-

водные **129**, которые диспропорционируют, образуя продукты окисления **130** и восстановления **131**.

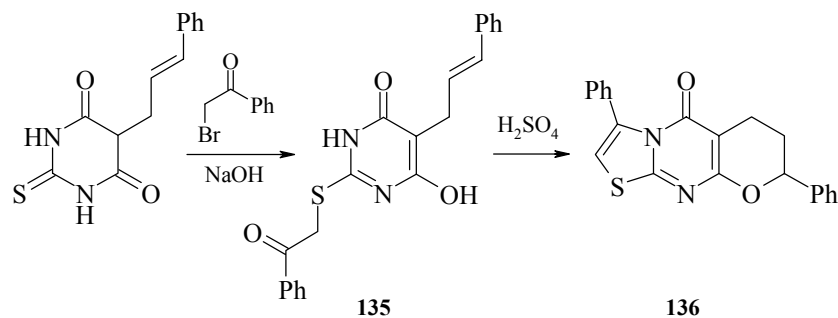


Алкилирование кислоты **30** фенацилбромидом приводит к производному **132**, это соединение циклизуется в серной кислоте в 3-фенилтиазоло[3,2-*a*]7-гидрокси-3,4-дигидро-1*H*-пиримидин-5-он **133** [90]. При перекристаллизации из метанола соединение **133** присоединяет молекулу растворителя, превращаясь в систему с пергидропиримидиновым фрагментом **134** [90].



В другом примере, исходя из производного **135**, было осуществлено одновременное замыкание тиазольного и дигидропиранового циклов, что привело к полу-

чению новой трициклической системы 3,7-дифенил-6,7-дигидро-5H-8-окса-1-тиа-3а,9-диза-циклопента[*b*]нафтален-4-она **136** с довольно высоким выходом [91].



Литература

1. Kawahara N., Nakajima T., Itoh T., Ogura H., *Chem. Pharm. Bull.* **1985** 33 (11) 4740.
2. Pfeleiderer W., Ferch H., *Liebigs Ann. Chem.* **1958** 615 52.
3. Konieczny M., *Arch. Immunol. Ther. Exp.* **1968** 16 837.
4. Konieczny M., *Diss. Pharm. Pharmacol.* **1968** 20 265.
5. Smissman E.E., Robinson R.A., *J. Org. Chem.* **1970** 35 3532.
6. Smissman E.E., Robinson R.A., Boyer-Matuszak A.J., *J. Org. Chem.* **1970** 35 3822.
7. Skinner G.S., Stokes A., Spiller G., *J. Am. Chem. Soc.* **1947** 69 3083.
8. Skinner G.S., Huber R. de V., *J. Am. Chem. Soc.* **1951** 69 3321.
9. Reisch A., Bathe A., *J. Heterocycl. Chem.* **1987** 24 1409.
10. Краснов К.А., *Автореф. дисс. канд. хим. наук*, Ленинград: ЛТИ им. Ленсовета, 1990.
11. Краснов К.А., Слесарева В.И., *Тез. VII Всесоюз. конф. «Химия дикарбонильных соединений»*, Рига, 1991, с. 116.
12. Краснов К.А., *ЖОрХ*, в печати.
13. Ahluwalia V.K., Sharma R., Khanduri C.H., *et al.*, *Heterocycles* **1991** 32 907.
14. Ahluwalia V.K., Kaur M., Arora K.K., *Synth. Commun.* **1980** 20 1063.
15. Ahluwalia V.K., Gupta C., Mehta V.D., *Indian J. Chem., Sect. B* **1991** 30 (12) 1137.
16. Marquet J.P., A.-Louisfert J., Bisagni E., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969** 12 4344.
17. Stadlbauer W., *Monatsh. Chem.* **1989** 120 77.
18. Ahluwalia V.K., Das U., Goyal B., *Indian J. Chem., Sect. B* **1996** 35 1322.
19. Shigao S., Hiroshi I., *Pharm. Soc. Jpn.* **1969** 89 (2) 266.
20. Shigao S., Hajime F., Hiroshi I., *Jpn. Patent* 6 824 193; *Chem. Abstr.* **1969** 70 78001r.
21. Tietze L.F., Kiedrowski G.V., *Tetrahedron Lett.* **1981** 22 (3) 219.
22. Tietze L.F., Brumby T., Brand S., Bratz M., *Chem. Ber.* **1988** 121 (3) 499.
23. Tietze L.F., Denzer H., Holdgrun X., Neumann M., *Angew. Chem.* **1987** 99 (12) 1309.

24. Tietze L.F., Stegelmeier H., Harms K., Brumby T., *Angew. Chem.* **1982** 94 (11) 868.
25. Tietze L.F., Saling P., *Syn. Lett.* **1992** (4) 281.
26. Tietze L.F., Bratz M., Machink R., Kiedrowski G.V., *J. Org. Chem.* **1987** 52 (8) 1638.
27. Tietze L.F., Brumby T., Pretor M., Rember G., *J. Org. Chem.* **1988** 53 (4) 810.
28. Tietze L.F., Beifu's U., Lokos M., *et al.*, *Angew. Chem.* **1990** 102 545.
29. Tietze L.F., Bartels C., *Liebigs Ann. Chem.* **1991** (2) 155.
30. Шаранин Ю.А., Клокол Г.В., *ХГС* **1983** 277.
31. Шаранин Ю.А., Клокол Г.В., *ЖОрХ* **1984** 20 (11) 2448.
32. Kamal M., Ibrahim A., El.-Moghayar M.R.H., Sharaf M.A.F., *Indian J. Chem., Sect. B* **1987** 26 216.
33. Abdel-Latif F.F., *Indian J. Chem., Sect. B* **1991** 30 363.
34. Junek H., Aigner H., *Chem. Ber.* **1973** 106 914.
35. Hagishiyama K., Otomasu H., *Chem. Pharm. Bull.* **1980** 28 (2) 648.
36. Joshi K.C., Jain R., Sharma K., *et al.*, *J. Indian Chem. Soc.* **1988** 65 (3) 202.
37. Joshi K.C., Jain R., Nishith S., *Heterocycles* **1980** 31 31.
38. Xu Y., Dolbier W.R., *Tetrahedron* **1998** 54 6319.
39. Ahluwalia V.K., Sharma H.R., Tuagi R., *Tetrahedron* **1986** 42 (14) 4045.
40. Ahluwalia V.K., Aggarwal R., Kumar R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1993** 32 963.
41. Ahluwalia V.K., Kumar R., Alauddin M., *et al.*, *Synth. Commun.* **1980** 20 1265.
42. Ahluwalia V.K., Aggarwal R., Alauddin M., *et al.*, *Heterocycles* **1990** 31 129.
43. Schulte K.E., Weissenborn V., Tittel G.L., *Chem. Ber.* **1970** 103 1250.
44. Ahluwalia V.K., Dudeja S., Sahay R., Kumar R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1996** 35 1319.
45. Wipfler H., Ziegler E., Wolbeis O.S., *Z. Naturforsch. B: Chem. Sci.* **1978** 33 1016.
46. Bredereck H., Simchen G., Wagner H., *Liebigs Ann. Chem.* **1972** 766 73.
47. Ridi M., Feroci G., *Gazz. Chim. Ital.* **1950** 80 121.
48. Ahluwalia V.K., Das U., Goyal B., *Indian J. Chem., Sect. B* **1996** 35 673.
49. Stanovnik B., Svete J., Tisler M., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 1273.
50. Kepe V., Kocevar M., Petric A., *et al.*, *Heterocycles* **1992** 31 (2) 893.
51. Ahluwalia V.K., Sharma R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1996** 35 1205.
52. Горовой А.С., Краснов К.А., в кн. *Кислород- и серусодержащие гетероциклы*, под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003.
53. Стаунтон Дж., в кн. *Общая органическая химия*, под ред. Бартона Д., Оллиса У.Д., М.: Химия, 1985, т. 9, с. 40.
54. Чуйгук В.А., Богодист Ю.И., Лазарева Л.Л., *Укр. хим. журн.* **1988** 54 (7) 371.
55. Yoneda F., Hirayama R., Yamashita M., *J. Heterocycl. Chem.* **1982** 19 301.
56. Chen X., Tanaka K., Yoneda F., *Chem. Pharm. Bull.* **1990** 38 (2) 307.
57. Yoneda F., Hirayama R., Yamashita M., *Chem. Lett.* **1980** 9 157.
58. Blythin D.J., Domalski M.S., Km Y.C., *et al.*, *Heterocycles* **1981** 16 203.
59. Blythin D.J., Caldwell N.J., US Patent 4 272 535, 1981.
60. Figueroa J.D., Cruz R., *Tetrahedron* **1993** 49 (14) 2855.
61. Ridi M., Aldo G., *Gazz. Chim. Ital.* **1952** 82 12.
62. Москвин А.В., Петрова Н.М., Краснов К.А., Ивин Б.А., *ЖОХ* **1996** 66 (5) 824.
63. Moskvina A.V., Polkovnikova I.I., Ivin B.A., *Russ. J. Gen. Chem.* **1998** 68 (5) 801.
64. Eiden F., Wendt R., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1976** 309 71.

65. Ahluwalia V.K., Kumar R., Aggarwal R., *Org. Prep. Proced. Int.* **1992** 24 (6) 675.
66. Goldner H., Dietz G., Carstens E., *Liebigs Ann. Chem.* **1966** 699 145.
67. Zoorob H.H., Zahab M.M.A., Mamdouh A.-M., Ismail M.A., *Tetrahedron* **1996** 52 (30) 10147.
68. Senga K., Ohwaki J., Kanazawa H., *et al.*, *Heterocycles* **1984** 22 (3) 1984.
69. Smissman E.E., Ayres J.W., *J. Org. Chem.* **1971** 36 2407.
70. Smissman E.E., Ayres J.W., Wirth P.J., Abernethy D.R., *J. Org. Chem.* **1972** 37 3486.
71. Bobranski B., Sladowska H., *Rocz. Chem.* **1972** 46 451.
72. Кочканян Р.О., Луканюк С.С., *ХГС* **1980** 993.
73. Kienzle F., Bounameaux Y., Minder R.E., Muggli R., *Helv. Chim. Acta* **1986** 69 1671.
74. Hirota K., Shirahashi M., Senda S., Yogo M., *J. Heterocycl. Chem.* **1990** 27 717.
75. Hahn H., Prijs B., Erlenmeyer H., *Helv. Chim. Acta* **1956** 39 (2) 341.
76. Elion G.B., Lange W.H., Hitchings G.H., *J. Am. Chem. Soc.* **1956** 78 2858.
77. Nightingall D., Morris L.C., *J. Am. Chem. Soc.* **1936** 58 1469.
78. Chande S.M., Joshi R.D., *Indian J. Chem., Sect. B* **1996** 35 251.
79. Fenner H., Motschall H., *Tetrahedron Lett.* **1971** 4185.
80. Decicco C.P., Nelson D.J., *Tetrahedron Lett.* **1993** 34 (51) 8213.
81. Нейландс О.Я., Ходорковский В.Ю., Тилика В.Ж., *ХГС* **1992** 1667.
82. Fenner H., Grauert R.W., Hemerich P., *Liebigs Ann. Chem.* **1978** 2 193.
83. Fenner H., Rossler H.H., Grauert R.W., *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1981** 314 1015.
84. Ahluwalia V.K., Aggarwal R., Kumar R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1994** 33 65.
85. Немерюк М.П., Травень Н.И., Арутюнян Т.Г. и др., *ХГС* **1989** 2 258.
86. Gompper R., Euchner H., Kast H., *Liebigs Ann. Chem.* **1964** 675 151.
87. Микитенко Е.К., Романов Н.Н., *ХГС* **1984** (8) 1126.
88. Ашкинази Р.И., Краснов К.А., Заявка РСТ N РСТ/RU97/00098, 1997; WO 98/43 982, 1998.
89. Ашкинази Р.И., Краснов К.А., Патент РФ 2 169 732, *Бюлл. изобрет.* **2001** (18) 46.
90. Краснов К.А., в кн. *Кислород- и серосодержащие гетероциклы*, под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003.
91. Краснов К.А., в кн. *Кислород- и серосодержащие гетероциклы*, под ред. Карцева В.Г., М.: IBS PRESS, 2003.

Гетероциклические соединения на основе хлор- и бромвинилкетонов

Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Мирскова А.Н.

*Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН
664033, Иркутск, ул. Фаворского, 1*

Создание и исследование базовых веществ для синтеза разнообразных гетероциклических соединений, несомненно, важная задача. В качестве строительных блоков для создания гетероциклических систем чрезвычайно перспективны галогенвинилкетоны. В опубликованных около 40 лет назад обзорах [1, 2] полно освещены известные к тому времени данные по применению хлорвинилкетонов для синтеза производных пиразола, оксазола, триазола, пиридина и единичных представителей фуранов, тиюфенов, пиримидинов, пиранов и пиранонов. Приведены примеры образования 2-анилинохинолинов, 2-(бензоил)метиленбенздиоксолана из 2,2-дихлорвинилкетонов.

Там же сообщалось об образовании смесей продуктов, которые не удалось разделить, и соединений неустановленного строения из 2,2-дихлорвинилкетонов и *о*-фенилендиамина, *о*-аминофенола и *о*-аминотиофенола, тиомочевины, а также при реакции дихлорвинил(метил)кетона с тиоуксуснокислым калием (димеры ацетилтиокетена $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{CH}=\text{C}=\text{S}$) и др. Сведений об участии в реакциях гетероциклизации алкил-1,2-дихлор- и 2,2-дибромвинилкетонов в литературе не было до наших работ 2000–2001 гг.

Настоящий обзор охватывает и обобщает данные по синтезу *О*-, *N*-, *N,N*-, *N,O*-, *N,S*-, *S,S*- и др. гетероциклических соединений на основе 1-бром-, 2-хлорвинилкетонов, 1,2-, 2,2-дихлорвинилкетонов и 2,2-дибромвинилкетонов, опубликованные в период 1967–2001 гг.

1. Пироны из 2,2-дихлорвинилкетонов

Уже в самой молекуле полифункциональных хлорвинилкетонов заложена возможность осуществления реакции гетероциклизации. Так, алкил(2,2-дихлорвинил)кетоны, содержащие в алкильном радикале метиленовые группы, при длительном выдерживании или в присутствии безводных AlCl_3 , $\text{Mg}(\text{ClO}_4)_2$ конденсируются в 6-(2,2-дихлорвинил)пироны-2 **1** с высокими выходами [3] (схема 1).

Разработаны способы получения полиеновых хлорированных кетонов, в результате реакций внутримолекулярной гетероциклизации которых в присутствии кислот получены пироны **1** [4]. 1-Дихлорвинил-2-этоксикарбонил-5-хлор(*H*)-пироны-6 получены также кислотнo-катализируемой циклизацией продуктов конденсации дихлор- и трихлоракролеинов с 2,2-дихлорвинил(2-этоксикарбонил)метилкетонaм [5] (схема 2).

Схема 1

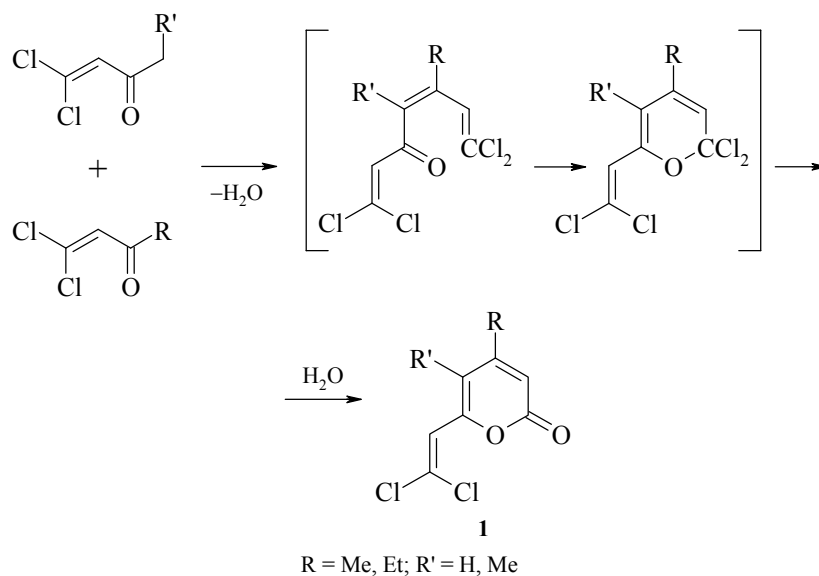
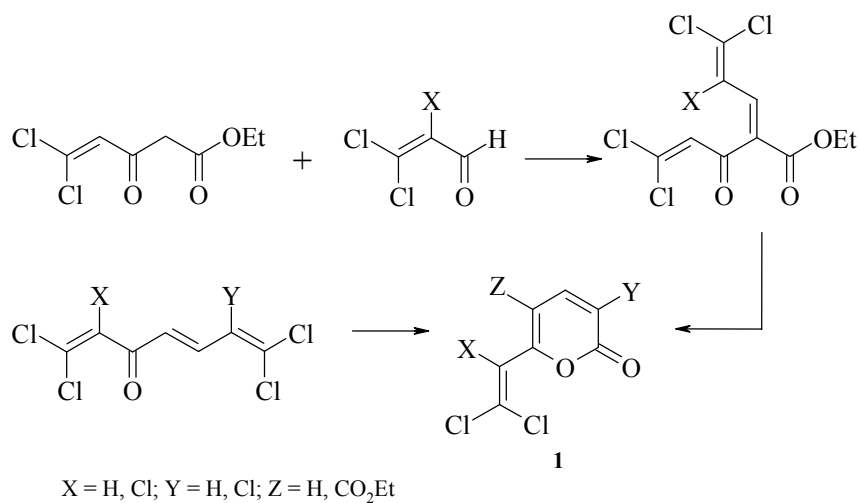


Схема 2

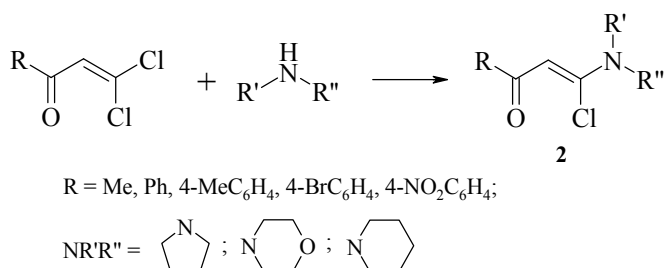


Приведенная каталитическая или самопроизвольная конденсация дихлорвинилкетонов может служить удобным препаративным методом получения новых функционализированных пиранов. Пираны **1** по своей структуре являются, с одной стороны, винилогами эфиров дихлоракриловой кислоты, с другой – дихлораллиловыми эфирами непредельных кислот, но их химические свойства авторами не изучались [3–5].

2. 2-Ацилхлорвинилирование пирролидинов, морфолинов, пиперидинов

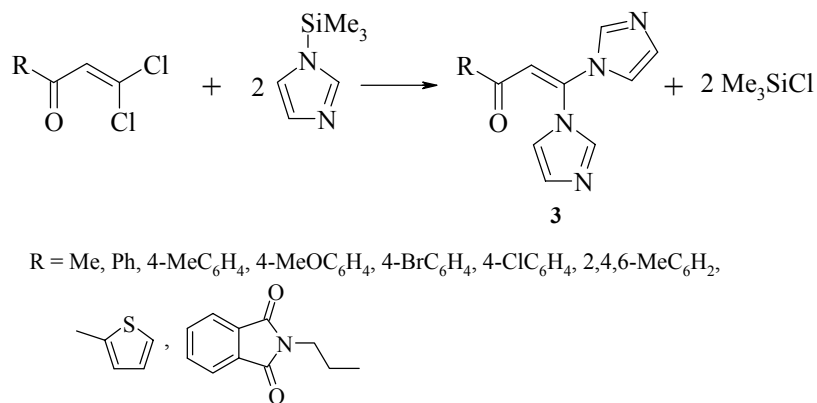
Детально изучено взаимодействие дихлорвинилкетонов с пирролидином, морфолином и пиперидином, найдены условия и получены с выходом до 97% продукты замещения одного атома хлора в метил- и арил-2,2-дихлорвинилкетонах – **2** [6] (схема 3).

Схема 3



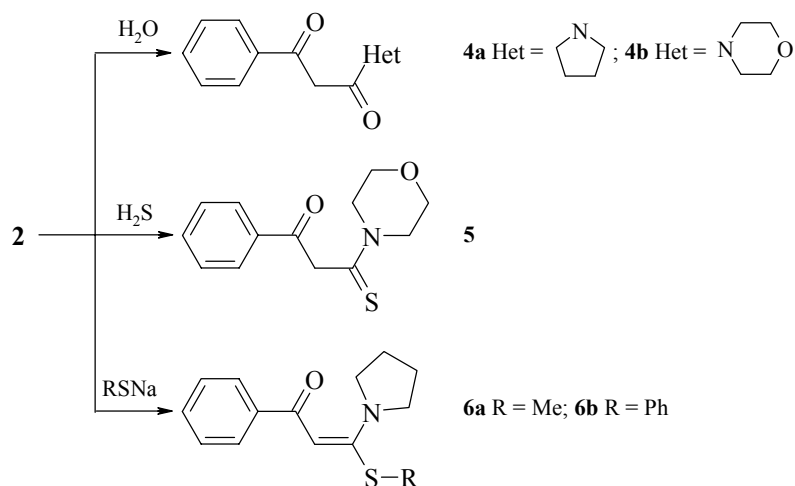
В то же время менее основный имидазол не вступает в реакцию с 2,2-дихлорвинилкетонами, но его N-триметилсилилпроизводное образует в реакции с кетонами 2,2-ди(имидазол-1-ил)винилкетоны **3** [7] (схема 4).

Схема 4



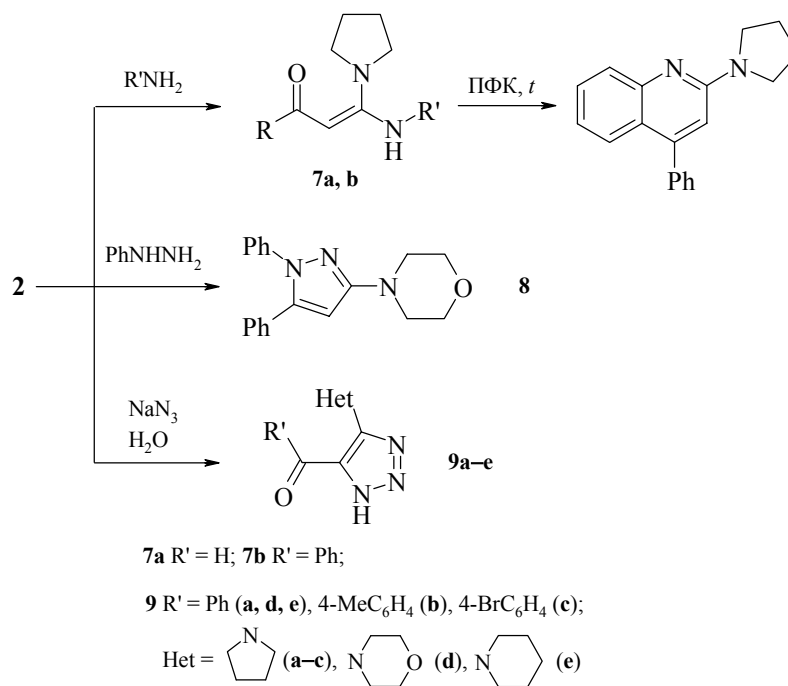
Енамины **2** оказались перспективными синтонами для получения других производных пирролидинового и морфолинового рядов (схема 5). Так, при обработке водой, сероводородом или метил- и фенилтиолятами натрия 1-(2-бензоил-1-хлорвинил)пирролидина и морфолина синтезированы N-(бензоилацетил)пирролидин **4a** и -морфолин **4b**, N-[(бензоил)тиоацетил]морфолин **5** и N-[2-бензоил-1-метил(фенил)тио]пирролидины **6a**, **b**, соответственно. Продукт **6a** может быть получен также при одновременном введении в реакцию с фенил-2,2-дихлорвинилкетонам пирролидина и метилтиолята натрия [6].

Схема 5



Ацилхлоренамины **2** способны превращаться в функционально замещенные гетероциклы с участием всех реакционных центров (схема 6).

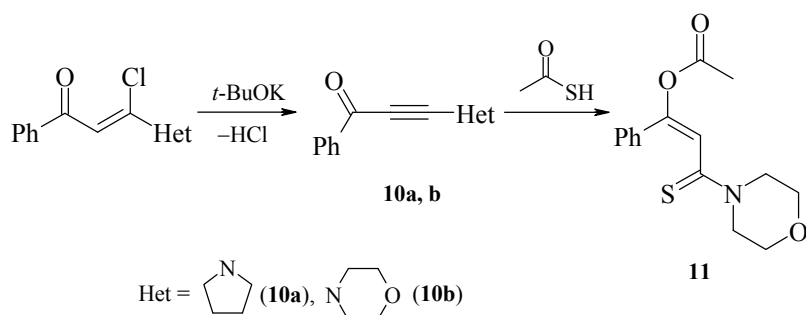
Схема 6



Так, в реакции с аммиаком и анилином происходит замещение атомов хлора с последующей гетероциклизацией анилинопроизводного **7b** в хиолин под действием полифосфорной кислоты. При действии фенилгидразина реакция не останавливается на стадии получения соответствующего гидразона, а приводит к получению N-(пиразол-3-ил)морфолина **8**. При реакции с азидом натрия получен ряд 4-пирролидино(морфолино)(пиперидино)-5-бензоилтриазолов **9a–e** [6].

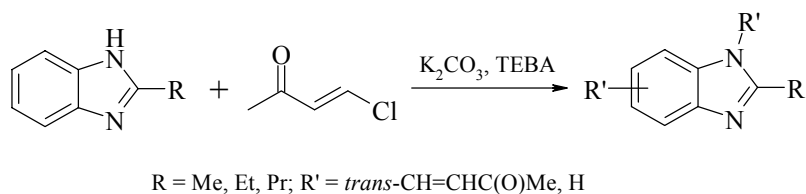
Под воздействием *трет*-бутилата калия осуществляется дегидрохлорирование хлорвинилзамещенных пирролидинов и морфолинов **2** с образованием гетерилалкинов **10a, b**. Присоединение тиоуксусной кислоты к бензоилморфолиноацетилену **10b** сопровождается перегруппировкой, причем получается продукт О-ацетилирования **11** [6] (схема 7).

Схема 7



Недавно [8] сообщалось об аномальной реакции бензимидазолов и 2-хлорвинилметилкетона, протекающей в присутствии оснований в условиях межфазного катализа (схема 8).

Схема 8

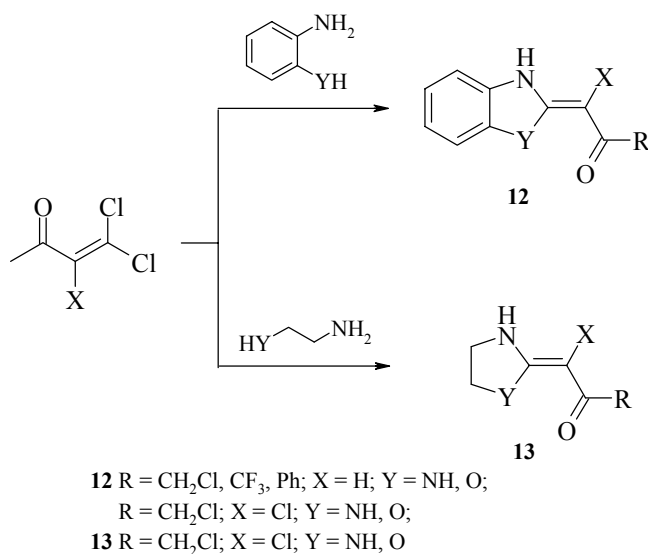


3. Гетероциклизации с замещением геминальных атомов хлора в дихлор- и трихлорвинилкетонах

Ранними исследованиями [2] было показано, что при реакции фенил-2,2-дихлорвинилкетон с пирокатехином образуется 2-бензоилметиленбензодиоксолан, в то время как с другими N,O-, N,N-, N,S-*o*-бифункционально замещенными бензолами образуется трудноразделимая смесь продуктов.

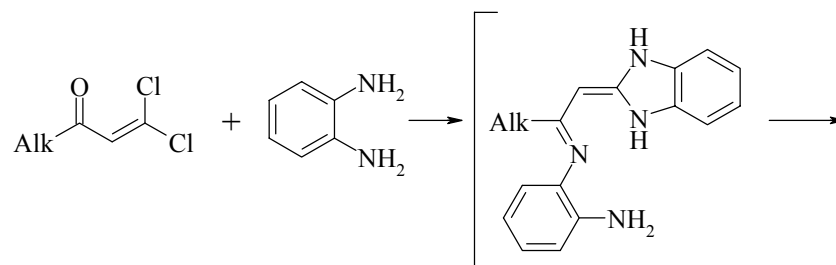
Позднее установлено, что взаимодействие ряда ароматических, хлоралкил-, трифторметил-2,2-дихлор- и 1,2,2-трихлорвинилкетонов с алифатическими и ароматическими диаминами и аминоспиртами приводит к образованию соответствующих имидазолинов и бензимидазолинов, оксазолидинов и бензоксазолидинов **12**, **13** [9–13] (схема 9).

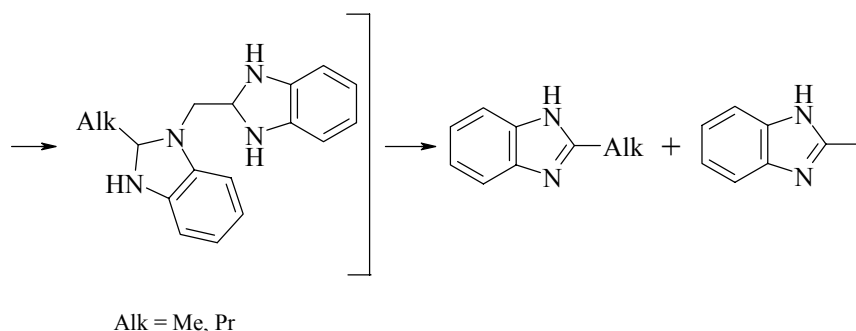
Схема 9



Природа заместителя у карбонильной группы определяет строение продуктов, образующихся в реакциях нуклеофильного замещения с последующей гетероциклизацией. Так, при взаимодействии алкил-2,2-дихлорвинилкетонов с *o*-фенилендиамином наблюдается замещение и атомов галогена, и кислорода карбонильной группы оксосоединений (схема 10).

Схема 10





Образующийся на первой стадии реакции неустойчивый 2-[2-алкил-2-(*o*-аминофенилимино)]этилбензимидазол претерпевает внутримолекулярную гетероциклизацию с последующим распадом на два ароматических гетероцикла по схеме 10. Вследствие этого алифатические 2,2-дихлорвинилкетоны образуют при реакции с *o*-фенилендиамином смесь 2-метил и 2-алкилбензимидазолов [12].

В аналогичной реакции 1,2-фенилендиамина с ароматическими – 2,2-дихлорвинилкетонами, хлоралкил(фторалкил)-2,2-дихлор- и 1,2,2-трихлорвинилкетонами выделены только соответствующие ацилметил-, ацилхлорметиленимидазолы **12** [9–13] (схема 9).

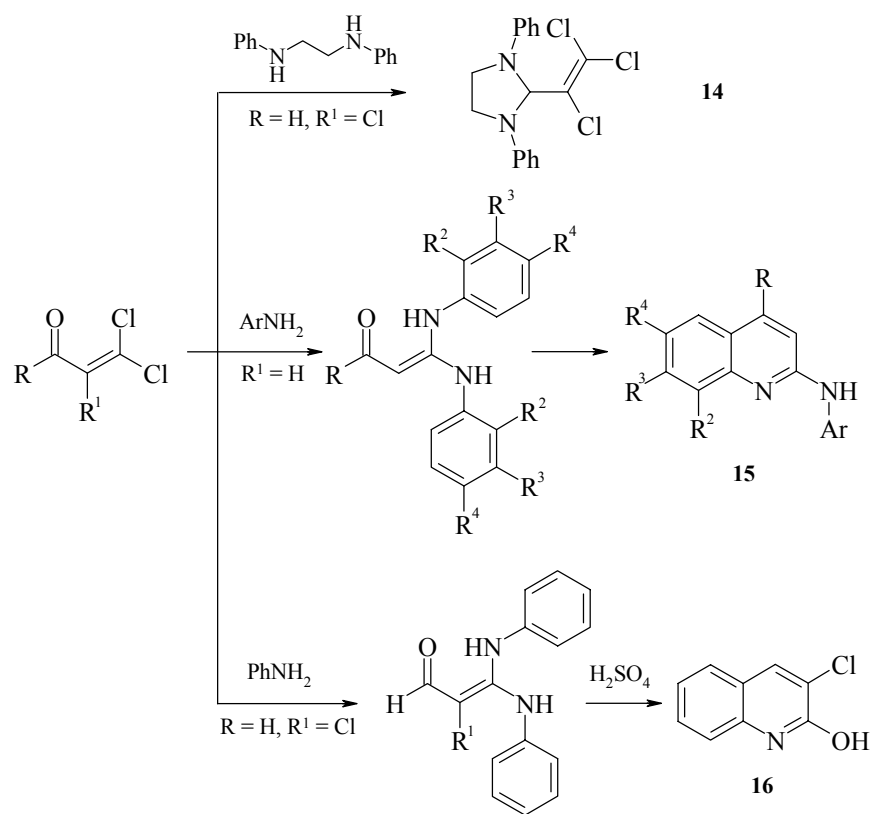
В то же время при реакции 1,2,2-трихлорпропен-1-аля с 1,2-дифениламиноэтаном образуется 2-трихлорвинил-1,3-дифенилтетрагидроимидазол **14** – продукт гетероциклизации с участием в реакции только карбонильной группы хлорвинилальдегида (схема 11). Имидазол альтернативной структуры, который мог бы получиться при замещении двух атомов хлора в трихлоракролеине, не образуется [13].

При реакции алкил-2,2-дихлорвинилкетонов с анилином выделены и охарактеризованы 1-алкил-4,4-дианилиновинилфенилимины-2 [14], которые легко гидролизировались до соответствующих дианилиновинилкетонов, использованных в синтезе хинолинов [14, 15] (схема 11). Очевидно, сходные процессы образования иминов и их превращения протекают и при взаимодействии галогенвинилкетонов алифатического ряда с алифатическими аминами и диаминами, что и приводит к смесям продуктов, которые не удалось разделить [2].

Хлоралкил-, фторалкилхлорвинилкетоны при взаимодействии с анилинами образуют только 2,2-дианилиновинилкетоны [12–15] (схема 11). Алкил(арил)-2,2-дианилиновинилкетоны циклизуются в хинолины **15** при обработке полифосфорной кислотой [2, 11, 14, 15] (схема 11). 3,3-Дианилино-2-хлорпропеналь – продукт реакции трихлоракролеина с анилином – под действием H_2SO_4 образует 2-гидрокси-3-хлорхинолин **16**. Обработка последнего $SOCl_2$ приводит к получению 2,3-дихлорхинолина [13] (схема 11).

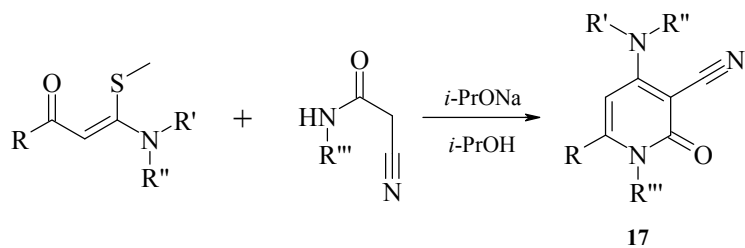
Продукты последовательного замещения атомов хлора в метил-, арил-2,2-дихлорвинилкетонах на алкил(арил)аминогруппы и метилтиогруппу являются очень перспективными синтонами. В частности, их взаимодействие с амидами циануксусной кислоты в присутствии алкоголятов приводит к образованию функционально замещенных пиридинов **17** [6] (схема 12).

Схема 11



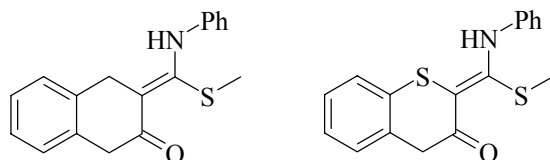
$\text{R} = \text{Me}, i\text{-Pr}, \text{CH}_2\text{Cl}, \text{Ph}; \text{R}^2 = \text{H}, \text{Me}; \text{R}^3 = \text{H}, \text{Cl}; \text{R}^4 = \text{H}, \text{Br}, \text{Me};$
 $\text{Ar} = \text{Ph}, 3\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-BrC}_6\text{H}_4, 2\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$

Схема 12



$\text{R} = \text{Me}, \text{Ph}, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4;$
 $\text{R}' = \text{Et}, \text{Pr}, (\text{EtO})_2\text{CHCH}_2, \text{Ph}, \text{Bn}; \text{R}'' = \text{H};$
 $\text{R}'+\text{R}'' = (\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2; \text{R}''' = \text{H}, \text{Me}$

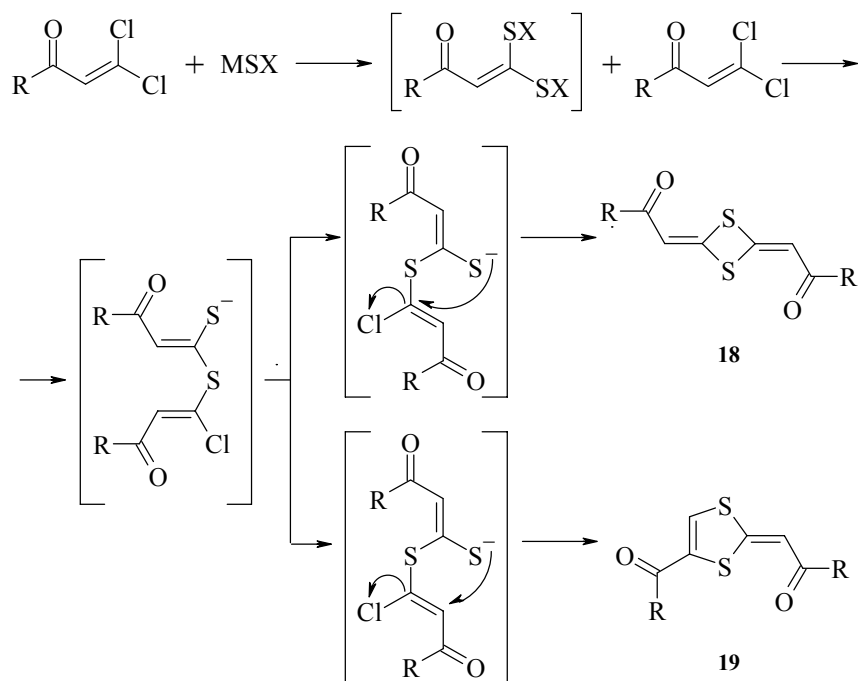
Процесс циклоконденсации с образованием замещенных пиридинов протекает при взаимодействии аналогичных аминометилтиозамещенных циклических дихлорвинилкетонов с амидом циануксусной кислоты [16].



4. 1,3-Дитиолы и дитиетаны из 2,2-дихлорвинилкетонов

При реакции 2,2-дихлорвинилкетонов с сульфидом натрия, натриевыми или калиевыми солями тиоуксусной, алкил- и диалкилдитиокарбаминовой, бутил(этил)-ксантогеновой и др. кислот, а также тиомочевинной или ее производными в присутствии алкоholes щелочных металлов образуются два типа S-гетероциклов – дитиетаны **18** и дитиолы **19** [17–20] (схема 13), причем соотношение продуктов зависит от природы серусодержащего нуклеофильного реагента [18, 19].

Схема 13



M = Na, K; X = Na, C(S)SNa, C(S)OEt, C(S)OBu, C(S)NH₂Et, C(S)NHMe, C(S)NEt₂, C(S)NMe₂, C(O)Me, PhC(O)CH₂C(S);
R = H, Me, Et, Pr, *i*-Pr, Bu, *i*-Bu, Ht, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 2-тиенил

При реакции дихлорвинилкетон с сульфидом натрия выделены преимущественно дитиолы, с солями диалкилдитиокарбаминовой кислоты – дитиетаны [19]. Получение дитиола или дитиетана можно объяснить промежуточным образованием ацетиленового тиола или ацетилтиокетена соответственно [21]. Отсутствие продуктов присоединения спирта или воды из реакционной среды к чрезвычайно реакционноспособным тиокетенам либо ацетиленовым тиолам не исключает образования гетероциклических соединений **18**, **19** в соответствии со схемой 13 [19].

Кроме характерных реакций по карбонильной группе, для ацилсодержащих дитиолов **19** и дитиетанов **18** изучено взаимодействие с рядом O-, S-, N-нуклеофилов. Показано, что при взаимодействии дитиетанов **18** с этими нуклеофилами наблюдается деструкция цикла и образуются соответствующие тиоэфиры и амиды бензоил- и пропионилтионоксусной кислоты [20].

В реакции с этилен- и 1,3-пропилендиаминами образуются 2-бензоилметил-4,5-дигидроимидазолины и 3,4,5,6-тетрагидропиримидины [20].

Дитиолы **19** в химическом отношении инертны: в обычных условиях не присоединяют спиртов, аминов, тиомочевины, не гидролизуются в присутствии кислот и оснований, под действием HgO, AgNO₃, Cu не десульфуризируются, не образуют комплексов с HgCl₂, тетрацианэтиленом и др. [19].

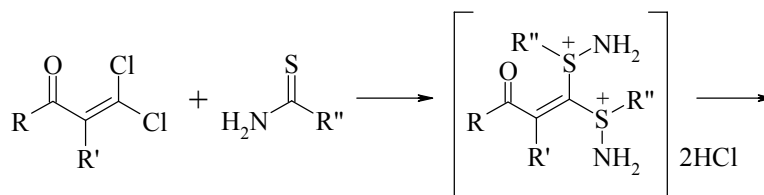
Следует отметить характерную особенность дитиолов **19** – наличие в твердом состоянии парамагнетизма. Общая концентрация парамагнитных центров для дитиолов с R = Me, Pr составляет $\approx 10^{19}$ спин/моль [19].

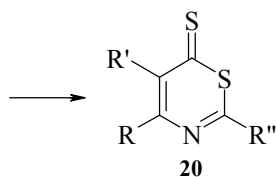
5. 1,3-Тиазинтионы и тиазолы

Установлено, что 2,2-дихлорвиниларил(алкил)кетоны вступают во взаимодействие с тиомочевинной и ее производными, тиоамидами различных кислот с одновременным замещением атомов галогена и кислорода карбонильной группы и образованием широкого ряда тиазинов **20** [11, 22–25] (схема 14).

Оптимальным является соотношение дихлорвинилкетон : тиоамид, равное 1 : 2. При эквимольном соотношении реагентов гетероциклизация также происходит, но остается непрореагировавшим кетон, а выход целевых тиазинтионов **20** низок.

Схема 14





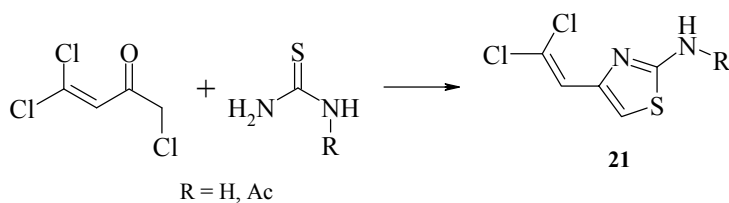
при R' = H R = Me, CF₃, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 2-фурил, 2-тиенил;
 R'' = Me, Et, Ph, NH₂, NHMe, NHPh, NHCH₂CH=CH₂, NMe₂, NEt₂,
 NHC(O)Me, SCH₂C₆H₄, CO₂Et;
 при R' = Cl R = Ph; R'' = NH₂

Реакция осуществляется, по-видимому, через стадии замещения обоих атомов галогена с образованием соответствующих 2,2-бис(изотиуроний)дихлоридов, последующей атаки группой NH₂ атома углерода карбонильной группы, отщепления воды и гетероциклизации в тиазины **20** [22, 23].

Наличие атомов галогена в положении 1 дихлорвинильной группы в фенил-(1,2,2-трихлорвинил)кетоне не осложняет процесс [22].

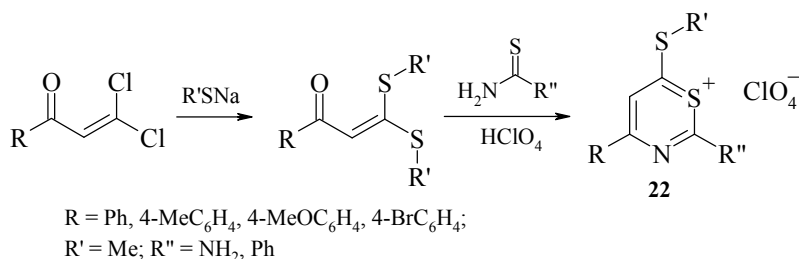
В то же время введение атома хлора в α-положение алкильного фрагмента хлорвинилкетонов изменяет направление реакции. Так, реакции хлорметил(2,2-дихлорвинил)кетона с тиомочевинной и N-ацетилтиомочевинной осуществляются с участием карбонильной группы и связи C–Cl хлорметильной группы. При этом с хорошими выходами образуются соответствующие тиазолы **21** [26] (схема 15).

Схема 15



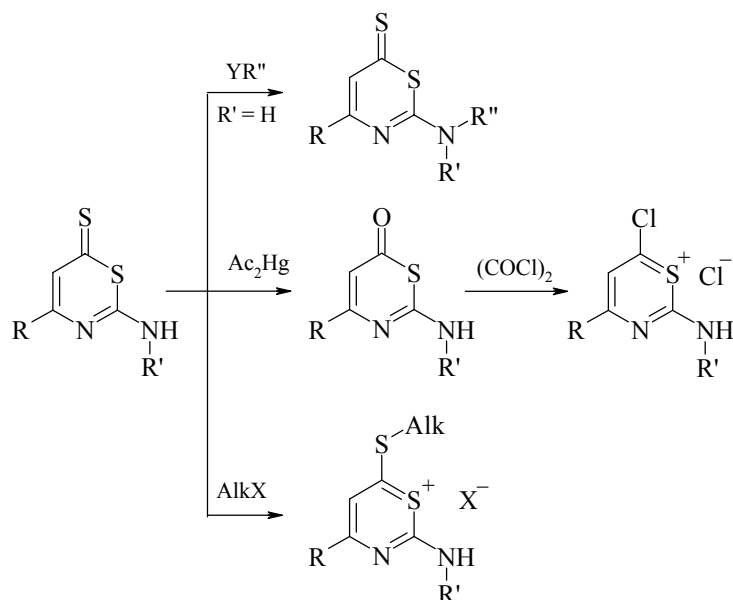
Продукты замещения атомов галогена в арил-2,2-дихлорвинилкетонах на метилтиогруппу оказались весьма перспективны для получения производных тиазина [24, 25]. Схема 16 демонстрирует синтез соли тиазинтиония **22** из 2,2-ди-(метилтио)винилкетона [25]. Аналогично с образованием соединений **22** протекает взаимодействие 2-хлор-2-метилтиоарилкетонов с тиомочевинами [24].

Схема 16



Тиазин-6-тионы **20** в свою очередь вступают в реакции с участием amino- и тионо-групп [22] (схема 17).

Схема 17



$R = Me, Ph$; $AlkX = MeI, Me_2SO_4, Et_3OBF_4$; $YR'' = Ac_2O, Me_2NCHO-MeC(OMe)_3, PhNCO$; $NR'R'' = NHAc, N=CHNMe_2, NHC(O)NHPH$

Нами недавно установлено (неопубликованные результаты), что дибромвинил(трифторметил)кетон [27] в реакции с тиомочевинной и тиацетамидом также образует 2-амино- и 2-метил-3-(трифторметил)тиазин-6-тионы.

Таким образом, реакции дихлор(бром)винилкетонов и продуктов замещения атомов галогена на органилтио- и органиламино-группы с тиамидами кислот, тиомочевинной и ее N-производными – очень перспективный путь синтеза замещенных тиазинтионов. В то же время практически не изучено влияние атома галогена в положении 1 винильной группы или двух атомов галогена в α -положении алкильного фрагмента кетонов на направление процесса и течение реакций.

S-Алкилированная тиомочевина и мочевины в реакцию с дихлорвинилкетонами не вступают, что вызвано в первом случае дезактивацией атома серы и во втором – меньшей нуклеофильностью атома азота в мочевинах, по сравнению с таковой в аминах, гидразинах, семи- и тиосемикарбазидах [23].

6. Пиразолы из хлор(бром)винилкетонов

Наиболее значимые результаты получены по применению хлор(бром)винилкетонов для синтеза пиразолов. Это хорошо согласуется со структурой галогенвинил-

кетонов, которые являются синтетическими эквивалентами 1,3-дикарбонильных соединений или производных ацилуксусных кислот – классических исходных веществ, используемых для получения пиразолов.

Синтезу и исследованию биологической активности производных пиразола посвящены многочисленные работы, которые суммированы в ряде монографий и обзорах, цитируемых в обзорной работе [28].

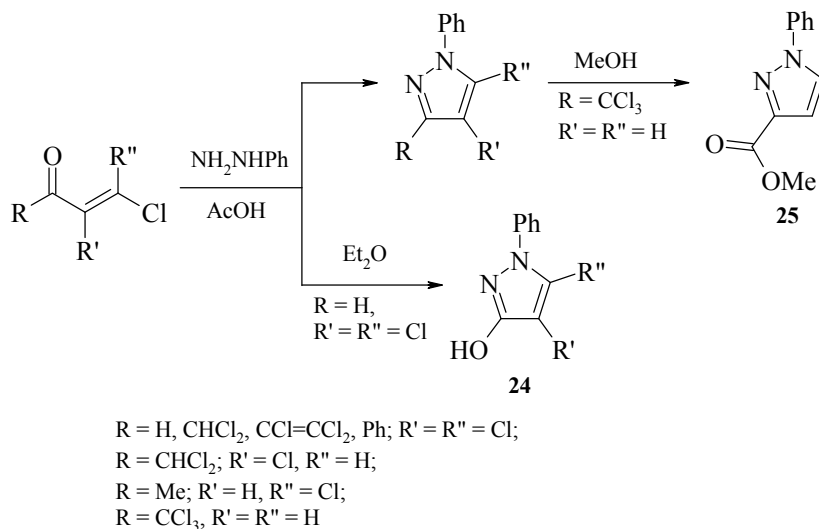
Взаимодействие 2-хлорвинилкетонов с гидразинами хорошо изучено, и предложено как способ получения 1-незамещенных, 1-алкил-, 1-арил-3-алкил(арил)-пиразолов [1, 2] еще в 60-е гг. XX века. В то же время широкое развитие методов получения производных 5(4)-хлор(бром)пиразолов из ди(три)хлорвинилкетонов началось позднее.

В работе [13] изучены реакции хлорвинилкетонов и альдегидов с фенилгидразином. Показано, что в ледяной CH_3COOH 1,2-, 2,2-дихлор-, 1,2,2-трихлорвинилкетоны реагируют с двумя молями фенилгидразина, образуя хлорзамещенные 1-фенилпиразолы **23** с выходами от 15 до 78% (схема 18).

Трихлоракролеин в аналогичных условиях образует фенилгидразон, и лишь при кипячении в течение 4 ч выделен с выходом 4% 1-фенил-4,5-дихлорпиразол.

В то же время при проведении реакции пентахлорэтил-1,2,2-трихлорвинилкетона в эфире выделен с выходом 18% 1-фенил-4,5-дихлорпиразол-3-он **24** (схема 18).

Схема 18



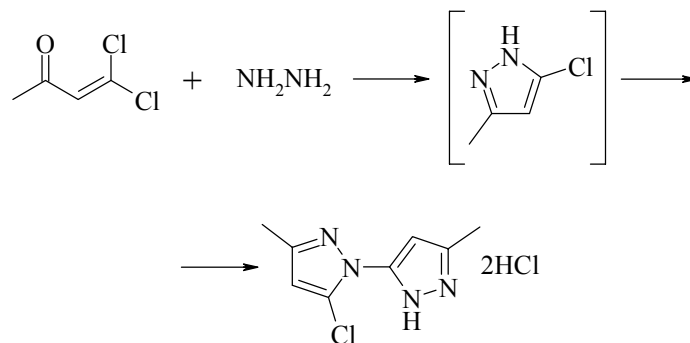
Введение атомов галогена в алкильный фрагмент хлорвинилкетонов позволяет получить пиразолы с различными функциональными группами. Так, трихлорметильная группа пиразола, выделенного при реакции 2-хлорвинил(трихлорметил)кетона с фенилгидразином, преобразуется при обработке метанолом в метоксикарбонильную группу, гидролиз которой в щелочной среде приводит к образованию 1-фенилпиразол-3-карбоновой кислоты **25** ($\text{X} = \text{H}$).

Показано также [29–31], что 2,4-динитрофенилгидразоны алифатических 2,2-дихлорвинилкетонов не циклизируются в 5-хлор-1-(динитрофенил)пиразолы в отличие от соответствующего гидразона 2,2-дихлорвинилфенилкетона. При этом была установлена определяющая роль конформации кетона и *син-анти*-изомерии гидразона в процессе гетероциклизации [29, 30]. Отмечена зависимость биологической активности динитрофенилгидразонов от их строения [31].

Взаимодействие дихлорвинилкетонов с гидразином и алкилгидразинами не было изучено до наших работ.

Ранее мы сообщили [32], что взаимодействие метил(2,2-дихлорвинил)кетона с гидразином не останавливается на стадии получения 1-метил-5-хлорпиразола, а сопровождается конденсацией последнего по схеме 19.

Схема 19



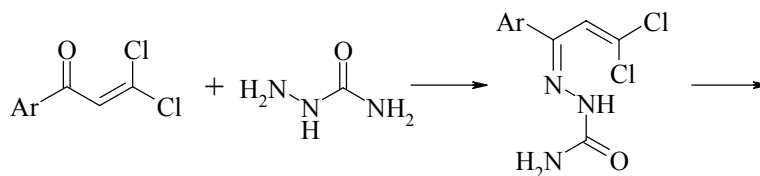
Однако в свете новых данных по изучению реакций алкил(дихлорвинил)-кетонов с гидразинами эти результаты требуют уточнения.

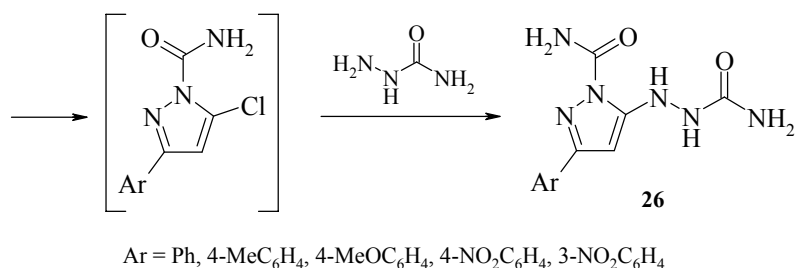
Следует подчеркнуть, что образующееся соединение не является продуктом конденсации пиразольных колец, протекающей при получении 5-хлорпиразолов действием POCl₃ на пиразол-5-оны [33, 34] и осложняющей процесс получения целевых 5-хлорпиразолов из пиразолонов.

Алкил(2,2-дихлорвинил)кетоны гладко дают с семи- и тиосемикарбазидом лишь соответствующие семи- и тиосемикарбазоны, которые не циклизируются в пиразолы.

Однако, при взаимодействии арил(2,2-дихлорвинил)кетонов с семикарбазидом образуются пиразолы, причем атом хлора в них замещается при действии избытка семикарбазида в условиях реакции, что приводит к соединениям **26** [32] (схема 20).

Схема 20

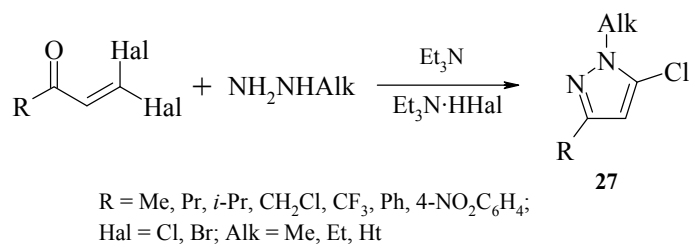




Строение продуктов, выделенных при реакции арилдихлорвинилкетонов с тиосемикарбазидом [32], требует более детального исследования.

К настоящему времени нами установлено (не опубликованные ранее результаты), что реакции алкил-, арил(2,2-дихлорвинил)кетонов и 2,2-дибромвинил(трифторметил)кетона с алкилгидразинами приводят с высокими выходами к соответствующим 3-замещенным 1-алкил-5-хлорпиразолам **27** (схема 21). Реакции проводили при соотношении реагентов 1 : 1 в присутствии эквимольного количества триэтиламина или двукратного избытка алкилгидразина.

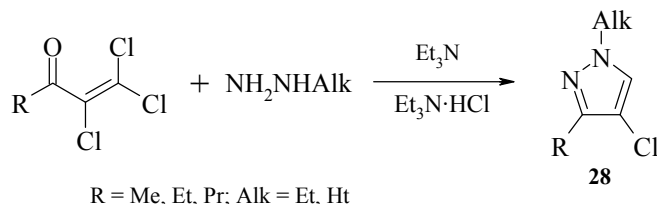
Схема 21



Механизм реакции заключается, по-видимому, в первоначальном образовании алкилгидразона 2,2-хлорвинилкетона с последующей внутримолекулярной атакой нуклеофильным алкиламиновым фрагментом β-углеродного атома винильной группы. Образующийся при этом N-алкилпиразолинийхлорид дегидрохлорируется с выделением целевого пиразола.

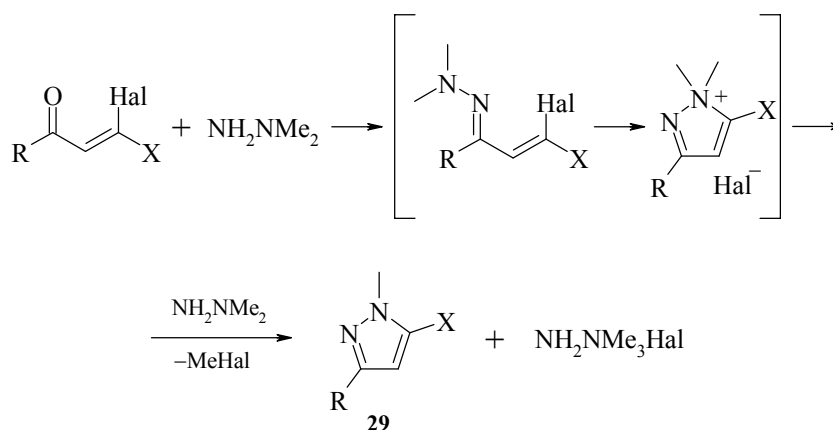
Аналогично, с образованием 1-алкил-4-хлорпиразолов **28** (схема 22) в реакцию с алкилгидразинами вступают и 1,2-дихлорвинилкетоны (не опубликованные ранее результаты).

Схема 22



Недавно нами разработана гетероциклизация 2-хлор- и 2,2-дихлор(бром)винилкетонов с несимметричным диметилгидразином, приводящая к 3-замещенным 1-метил-, 1-метил-5-хлор- и 1-метил-5-бромпиразолам **29** соответственно [35–38] (схема 23). В качестве второго продукта с выходом до 90% выделен 1,1,1-триметилгидразинийгалогенид.

Схема 23



R = Me, Et, Pr, *i*-Pr, CH₂Cl, CF₃, Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄; Hal = Cl, Br; X = H, Cl, Br

1-Метилпиразолы **29** образуются с хорошими выходами.

Реакция осуществляется, по-видимому, через образование диметилгидразонов хлорвинилкетонов с последующей внутримолекулярной нуклеофильной атакой атомом N диметиламино-группы по β-углеродному атому винильной группы и циклизацией в нестабильные N,N-диметилпиразолинийхлориды или -бромиды, которые под воздействием избытка 1,1-диметилгидразина декватернизируются с выделением пиразолов **29**.

Альтернативный механизм реакции, включающий первоначальное образование четвертичной соли 1-[1-хлор(бром)(*H*)-2-ацилвинил]-1,1-диметилгидразиний-галогенидов с последующей гетероциклизацией маловероятен. Подтверждением этому служит факт образования четвертичных солей диметилгидразина аналогичного строения – 1-[1-бром-2-бензоил(2-теноил)винил]-1,1-диметилгидразиний-бромидов из соответствующих бромацетиленовых кетонов и 1,1-диметилгидразина, которые не циклизовались в пиразолы. Строение этих солей было установлено методом РСА [39].

Таким образом, представленные методы синтеза 1-метил-3-алкил-, хлоралкил-, перфторалкил-, арил-5-хлорпиразолов основаны на доступном промышленном сырье, не требуют применения специального оборудования и катализаторов, могут быть легко осуществлены в промышленности, а использование в реакциях 1,1-диметилгидразина позволяет предложить этот процесс в качестве основы для созда-

ния новых технологий утилизации этого высокотоксичного компонента ракетного топлива [40].

Синтезированные нами 4- и 5-хлор(бром)пиразолы **27–29** стали доступными полупродуктами для синтеза высокоэффективных инсектоакарицидов, в том числе и известных противоклещевых препаратов нового поколения [41], а также строительными блоками для получения новых лекарственных препаратов, биологически активных веществ.

Ранее 4- и 5-хлор(бром)пиразолы использовались для создания красителей, флуоресцентных соединений [42], инсектицидов и перспективных биологически активных соединений [41, 43–47]. Так, например, из 1,3-диметил-5-хлорпиразола получают противоклещевой препарат фенпироксимат [41, 43]. 3-Алкил-1-метил-5-хлорпиразолы использовались также для синтеза ряда пиразолодiazоцинов, пиразолодiazепинов – соединений с антидепрессантной активностью [45, 46], и 4-ацилзамещенных, входящих в состав фунгицидных композиций [47].

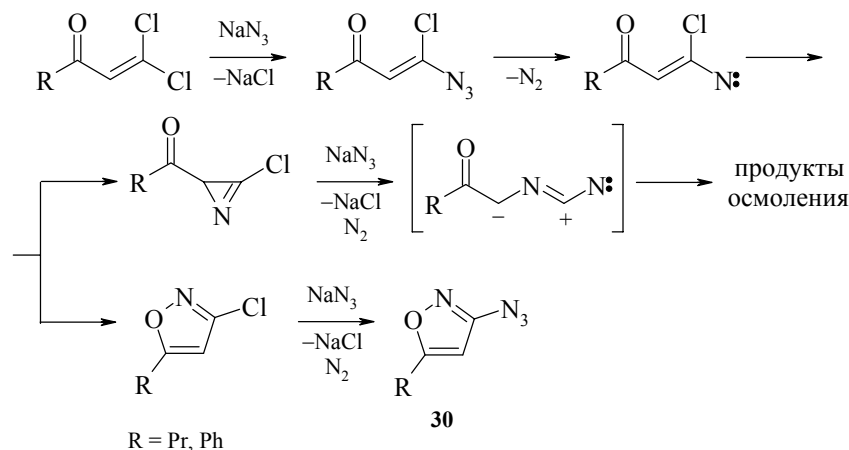
Известные к настоящему времени методы получения 1-алкил-5(4)-хлор(бром)пиразолов трудоемки, многостадийны и ограничены малой доступностью исходных соединений [44, 45, 48].

7. Другие реакции галогенвинилкетонов, приводящие к гетероциклам

7.1 Азидоизоксазолы из 2,2-дихлорвинилкетонов и азиды натрия

2,2-Дихлорвинилкетоны реагируют с азидом натрия с экзотермическим эффектом, образуя с выходом до 50% 5-замещенные 3-азидоизоксазолы **30** [49], при этом наблюдается выделение азота и значительное осмоление (схема 24). Низкие выходы изоксазолов, возможное наличие по данным масс-спектрометрии в реакционной смеси азиринов, большое количество выделяющегося азота (около 1.5 моля на 1 моль кетона) позволили авторам предположить конкуренцию двух внутримолекулярных процессов присоединения нитрена: к C=C и C=O связям.

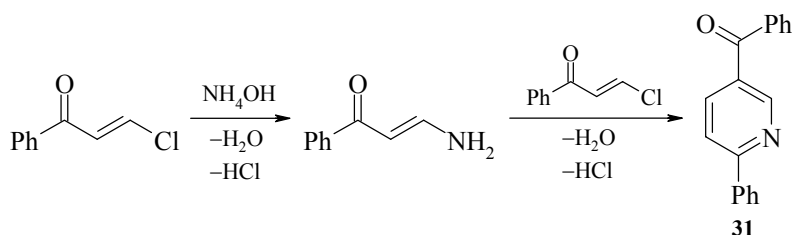
Схема 24



7.2 Циклоконденсация в пиридин

Пример такой интересной реакции [50] – взаимодействие фенил(2-хлорвинил)-кетона с насыщенным раствором аммиака при 0°C, включающее образование 2-бензоилвиниламина, конденсация которого с исходным кетоном приводит к 5-бензоил-2-фенилпиридину **31** (схема 25).

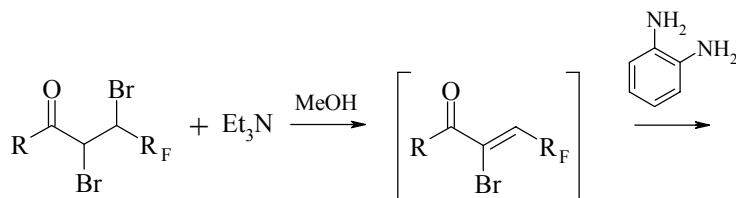
Схема 25

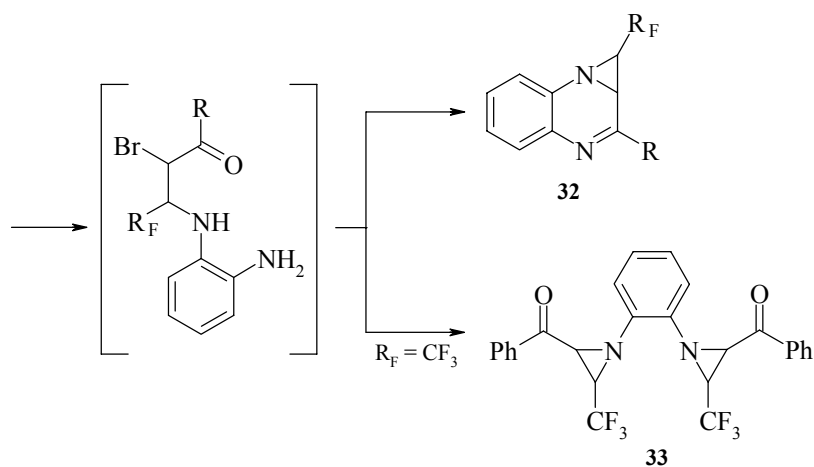


7.3 Взаимодействие (2-фторалкил-1,2-дигалогенэтил)кетонов с диаминами

В продолжение работ по использованию фторалкилсодержащих полифункциональных соединений в качестве строительных блоков для синтеза гетероциклов изучено взаимодействие арил(1-бром-2-перфторалкилвинил)кетонов с алифатическими и ароматическими диаминами [51] (схема 26). В реакции с диаминами вводились предшественники (1-бромвинил)кетонов – (2-перфторалкил-1,2-дибромэтил)кетоны – и триэтиламин. Подобные (1-бромвинил)кетоны стабильны и были получены аналогичным путем ранее [52]. Присоединение амина к (бромвинил)кетону дает 1-бром-2-аминозамещенный кетон, в молекуле которого путем внутримолекулярного нуклеофильного замещения атома брома формируется трехчленный цикл. Последующая атака второй аминогруппой карбонильного атома C приводит к образованию шестичленного кольца (схема 26). Так, при взаимодействии фторалкилсодержащих (α,β -дибромэтил)кетонов и эфиров с *o*-фенилендиамином получены 2-арил-1-полифторалкилзамещенные азиринохиноксалины **32**. В случае кетонов с $R_F = \text{CF}_3$ наблюдается anomalous течение реакции: основным ее продуктом является бисазиридирилбензол **33**. По-видимому, это связано, не столько со стерическими факторами (при $R_F = \text{CHF}_2$ образуется хиноксалин), сколько со специфичным электроноакцепторным влиянием группы CF_3 , приводящим к активации центра, ответственного за образование трехчленного цикла.

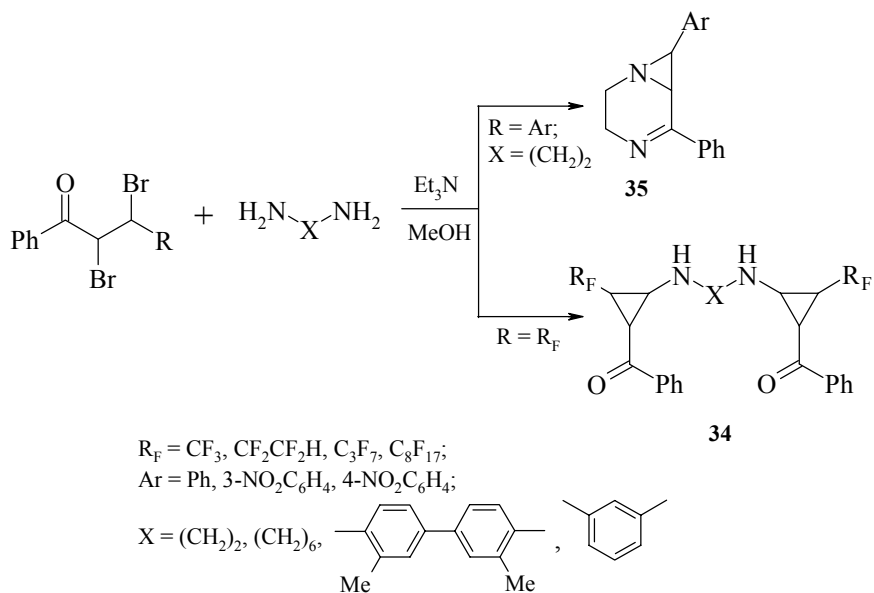
Схема 26





Взаимодействие фторалкилсодержащих (1,2-дибромэтил)кетонов в присутствии триэтиламина с этилендиамином, гексаметилендиамином, *m*-фенилендиамином и 3,3'-диметилбифенилен-4,4'-диамином приводит к бисазиридинокетонам **34** [51] (схема 27). Не содержащие фторалкильных заместителей (1,2-дибромэтил)кетоны, в отличие от фторированных аналогов, взаимодействуют с этилендиамином также в присутствии триэтиламина, очевидно, по вышеприведенной схеме с образованием 1,4-диазабисцикло[4,1,0]гепт-4-енов **35** [53] (схема 27).

Схема 27



Заключение

В обзоре впервые обобщены данные за 1967–2001 гг. по гетероциклизации (1-бромвинил)кетонов, (1,2-дихлорвинил)-, (2,2-дихлорвинил)кетонов и 2,2-дибромвинил(трифторметил)кетона. Представленный материал показывает перспективность дальнейших исследований по созданию методов синтеза гетероциклов на основе галогенвинилкетонов, поиск путей получения которых не прекращается и в настоящее время [9, 10, 50–52, 54, 55].

Литература

1. Кочетков Н.К., *Успехи химии* **1955** 24 32.
2. Pohland A.E., Benson W.R., *Chem. Rev.* **1966** (2) 161.
3. Мирскова А.Н., Левковская Г.Г., Воронков М.Г., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1977** (7) 1816.
4. Pochat F., Levas E., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972** (8) 3145.
5. Pochat F., Levas E., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1972** (8) 3151.
6. Schroth W., Spitzner R., Hugo S., *Synthesis* **1982** (3) 199.
7. Hoffmann S., Hildebrandt A., Hartung K.-J., *et al.*, *Z. Chem.* **1974** 14 (5) 188.
8. Jian Zhou, Lande Zhang, Hongwen Hu, *SO Huaxue Tongbao* **1998** (10) 33; *Chem. Abstr.* **1999** 130 81457.
9. Поткин В.И., Кабердин Р.В., *ЖОрХ* **1994** 30 (2) 187.
10. Ольдекоп Ю.А., Кабердин Р.В., Буславская Е.Е., *ЖОрХ* **1982** 18 (9) 1835.
11. Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Ларина Л.И. и др., *ЖОрХ* **2001** 37 (5) 684.
12. Левковская Г.Г., Мирскова А.Н., Калихман И.Д., Воронков М.Г., *ЖОрХ* **1984** 20 (3) 634.
13. Roedig A., Becker H.-J., *Liebigs Ann. Chem.* **1955** 597 (3) 214.
14. Левковская Г.Г., Мирскова А.Н., Атавин А.С., Калихман И.Д., *ЖОрХ* **1974** 10 (3) 2293.
15. Soulen R.L., Kundiger D.G., Searles S., Sanches J.R., *J. Org. Chem.* **1967** 32 (9) 2661.
16. Aggarwal V., Singh G., Ila H., Junjappa H., *Synthesis* **1982** 214.
17. Schroth W., Schmiedl D., Hildebrandt A., *Z. Chem.* **1974** 14 (3) 92.
18. Мирскова А.Н., Левковская Г.Г., Воронков М.Г., *ЖОрХ* **1976** 12 (5) 1123.
19. Мирскова А.Н., Левковская Г.Г., Калихман И.Д. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1976** (9) 2040.
20. Schroth W., Uhlig H.-F., Bahn H., *et al.*, *Z. Chem.* **1974** 14 (5) 186.
21. Shafiee A., Lalezari I., *J. Heterocycl. Chem.* **1973** 10 (1) 11.
22. Schroth W., Dill G., Dung N., *et al.*, *Z. Chem.* **1974** 14 (2) 52.
23. Мирскова А.Н., Левковская Г.Г., Атавин А.С., *ЖОрХ* **1976** 12 (4) 904.
24. Schroth W., Spitzner R., Koch B., *Synthesis* **1982** 203.
25. Spitzner R., Menzel M., Schroth W., *Synthesis* **1982** 206.
26. Мирскова А.Н., Левковская Г.Г., Калихман И.Д., Воронков М.Г., *ЖОрХ* **1979** 15 (11) 2301.
27. Боженков Г.В., Левковская Г.Г., Мирскова А.Н., *ЖОрХ* **2002** 38 (1) 140.
28. Makino K., Kim H.S., Kurasawa Y., *J. Heterocycl. Chem.* **1998** 35 489.
29. Калихман И.Д., Левковская Г.Г., Лавлинская Л.И. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1973** (10) 2235.

30. Калихман И.Д., Лавлинская Л.И., Левковская Г.Г. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1974** (6) 1402.
31. Мирскова А.Н., Левковская Г.Г., Лидина П.В., Воронков М.Г., *Хим.-фарм. журн.* **1977** (3) 74.
32. Мирскова А.Н., Левковская Г.Г., Воронков М.Г., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1981** (6) 1349
33. Björkqvist B., Helgstrand E., Stjernström N.E., *Acta Chem. Scand.* **1967** 21 (8) 2295.
34. Нам Н.Л., Грандберг И.И., Шишкин О.В., *ХГС* **1996** (7) 927.
35. Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Малюшенко Р.Н., Мирскова А.Н., *ЖОрХ* **2001** 37 (12) 1876.
36. Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Мирскова А.Н., Ларина Л.И., *Тез. I Всерос. конф. по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста*, Суздаль, 2000, с. 257.
37. Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Мирскова А.Н., Танцырев А.П., Заявка России 99 123 778/04; *Бюлл. изобрет.* **2001** 25 (1) 82.
38. Левковская Г.Г., Боженков Г.В., Мирскова А.Н., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 184.
39. Елохина В.Н., Нахманович А.С., Ларина Л.И. и др., *Изв. РАН, Сер. хим.* **1999** (8) 1536.
40. Беляев Е.Ю., *N,N*-Диметилгидразин в органическом синтезе, Красноярск: СибГТУ, 1999.
41. Грапов А.Ф., *Успехи химии* **1999** 68 (8) 773.
42. Suzuki F., Iwakawa I., *et al.*, *Jp. Kokai. Tokyo Koho Jpn.* 06 56 792 [94 56,792]; *Chem. Abstr.* 1995 122 31573f.
43. Pawar A., Patil A.A., *Indian J. Chem., Sect. B* **1994** 33 156.
44. Butler D.E., De Ward H.A., *J. Org. Chem.* **1971** 36 2542.
45. Fray M.J., Bull D., Cooper K., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1995** 38 3524.
46. Nazarinia M., Sharifian A., Shafiee A., *J. Heterocycl. Chem.* **1995** 32 (2) 223.
47. Шен А., Пейнье Р., Вор Ж.-П. и др., Патент РФ 2 072 991; *Бюлл. изобрет.* **1997** (4); *РЖХим.* **1998** 190370П.
48. Michaelis A., Dorn H., *Ber.* **1907** 23 179; *Liebigs Ann. Chem.* **1907** 352 169; Auwers K., Hollmann H., *Ber.* **1926** 59 (4) 601; Butler D.E., De Ward H.A., *J. Org. Chem.* **1971** 36 2542; Auwers K., Niemeyer F., *J. Prakt. Chem.* **1925** 110 153; Habraken C.L., Moore J.A., *J. Org. Chem.* **1965** 30 1892.
49. Шаинян Б.А., Мирскова А.Н., *ЖОрХ* **1986** 22 (4) 889.
50. Onural Yücel, *Chim. Acta Tere.* **1990** 18 (1) 125; *РЖХим.* **1992** 6Ж168.
51. Пашкевич К.И., Хомутов О.Г., *ЖОрХ* **1999** 35 (1) 106.
52. Филякова В.И., Латыпов Р.Р., Пашкевич К.И., *Изв. АН, Сер. хим.* **1993** (12) 2134.
53. Heine H.W., Henzel R.P., *J. Org. Chem.* **1969** 34 (10) 171.
54. (a) Cheon S.H., Christ W.J., Hawkins L.O., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1986** 27 (39) 4759; (b) Taniguchi M., Kobayashi S., Nakagawa M., Hino T., *Tetrahedron Lett.* **1986** 27 (39) 4763; (c) Taniguchi M., Kishi Y., *Tetrahedron Lett.* **1986** 27 (39) 4767.
55. (a) Manoiu M., Dinulescu I.G., Avram M., *Rev. Roum. Chim.* **1985** 30 (3) 223; (b) Поткин В.И., Кабердин Р.В., Субоч В.П., *ЖОрХ* **1993** 29 (5) 1069; (c) Bhalerao U.T., Sridhar D., Dasardhi L., Rao B.V., *Synth. Commun.* **1993** 23 (16) 2213; (d) Conde J.J., Nartucci V., Olsen M., *Tetrahedron Lett.* **2000** (41) 4709; (e) Reddy D.B., Babu N.C., *Indian J. Chem.* **1999** 37 (3) 275; (f) Wilson B.D., *Synthesis* **1992** (3) 283.

Синтез и свойства производных 1,4-бензотиазина

Лозинский М.О.¹, Демченко А.М.², Шиванюк А.Ф.¹

¹Институт органической химии НАН Украины
02094, Киев, ул. Мурманская, 5

²Черниговский педагогический университет им. Т.Г. Шевченко
14038, Чернигов, ул. Гетьмана Полуботка, 53

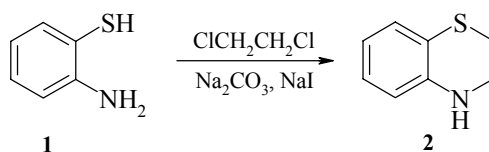
Методам синтеза, химическим свойствам и применению производных 1,4-бензотиазина, дигидро-1,4-бензотиазина и конденсированным соединениям на их основе посвящен ряд обзоров. Последний из них [1] охватывает литературу до 1982 г. включительно. Настоящий обзор включает данные об основных методах синтеза и свойствах производных 1,4-бензотиазина, опубликованные за последние 10–15 лет.

Методы синтеза 1,4-бензотиазинов

Образование 1,4-тиазинового цикла

В обзоре [1] упоминалось, что конденсация 2-аминотиофенола **1** с 1,2-дибромэтаном неожиданно привела к образованию 2-метилбензотиазола [2]. Тем не менее запатентован [3] метод синтеза незамещенного 2*H*-3,4-дигидро-1,4-бензотиазина **2**, который позволяет получить целевой продукт с выходом 80.8% при кипячении раствора одного моля аминотиола **1** и двух молей 1,2-дихлорэтана в метаноле в присутствии 4 молей Na₂CO₃ и 0.5 моля иодида натрия (схема 1).

Схема 1

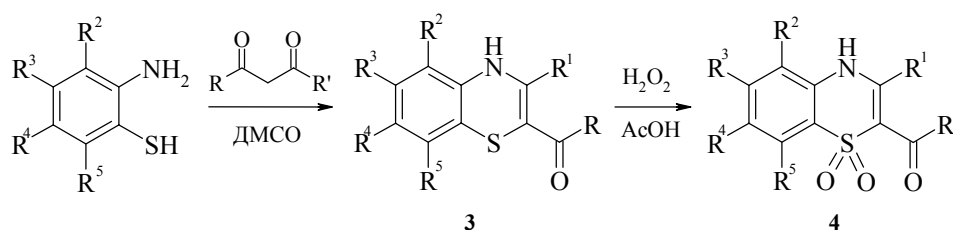


Простой и эффективный метод получения замещенных 2-амино-4-галогено-тиофенолов – важных исходных соединений в синтезе разнообразных 1,4-бензотиазинов – основан на взаимодействии 2,5-дигалогенонитробензолов и сульфида натрия, которое включает нуклеофильное замещение атома галогена в *орто*-положении к нитрогруппе с дальнейшим восстановлением последней избытком Na₂S при кипячении в воде [4].

Одним из наиболее изученных способов формирования бензаннелированного 1,4-тиазинового кольца является конденсация замещенных 2-аминотиофенолов с β-дикетонами или β-кетозэфирами [5–30]. Оптимальными условиями конденсации, а затем окислительной циклизации в целевой продукт **3** является нагревание

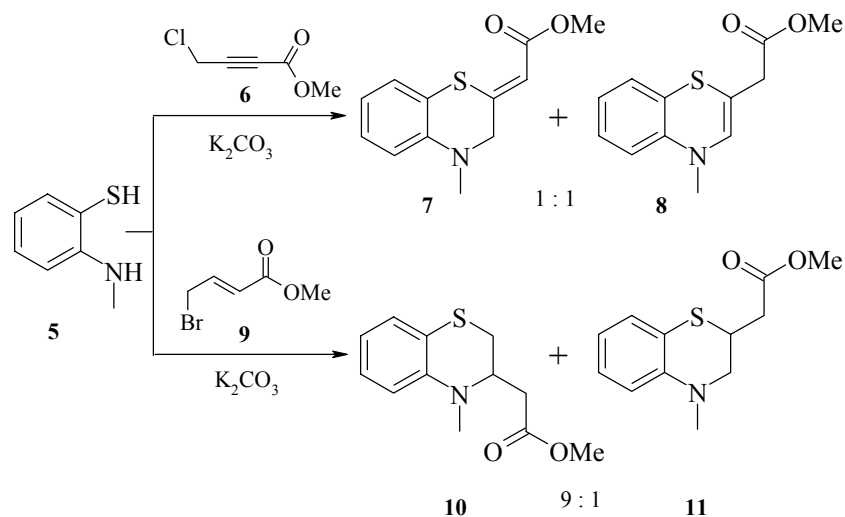
суспензии эквимольных количеств реагентов в ДМСО. 2-Гетероил-1,4-бензотиазины **3** ($R = 2$ -фурил, 2-тиенил, 2-, 3-, 4-пиридил) синтезированы при использовании β -дикетонов с ядром соответствующего гетероцикла в растворе в ТГФ и пиперидина в качестве катализатора [31]. Окислением галогензамещенных бензотиазинов **3** ($R^2 = Cl$, $R^3 = R^5 = H$, $R^4 = F$) 30%-ным раствором перекиси водорода в ледяной уксусной кислоте получены [24] сульфоны **4** (схема 2).

Схема 2



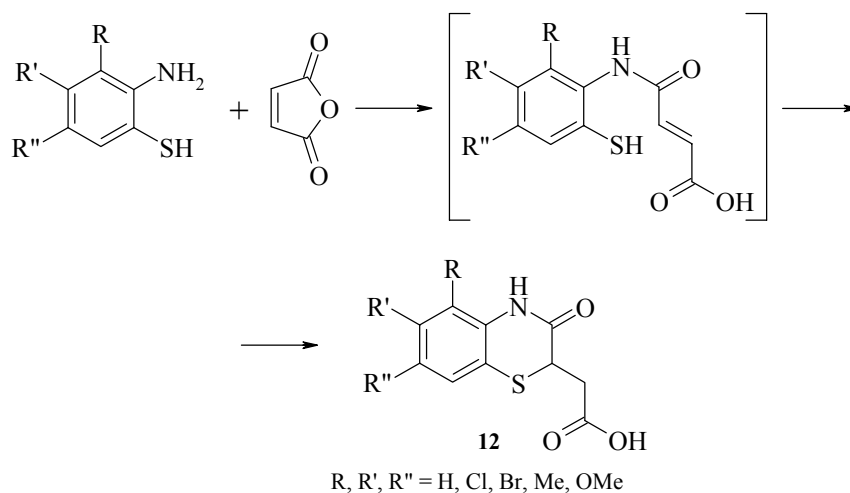
Конденсацией 2-(метиламино)тиофенола **5** с метиловым эфиром 4-хлор-2-бутиновой кислоты **6** в сухом ацетоне в присутствии карбоната калия получены [32] эквимольные количества изомеров **7** и **8** с *экзо*- и *эндо*-двойной связью. Конденсация же тиола **5** с метиловым эфиром 4-бромбут-2-еновой кислоты **9** приводит к образованию соединения **10** с примесью изомера **11** по положению заместителя (схема 3).

Схема 3



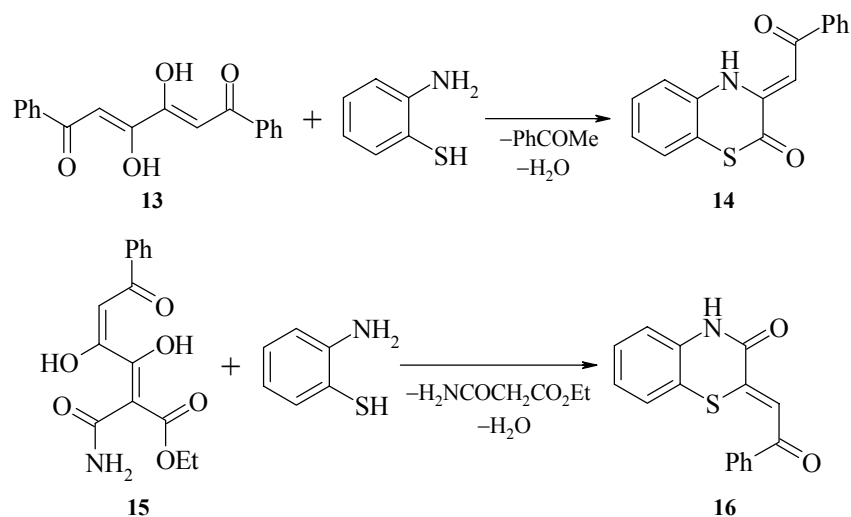
Конденсацией производных 2-аминотиофенолов с малеиновым ангидридом в эфире при комнатной температуре получены [33] замещенные 3,4-дигидро-3-оксо-2*H*-1,4-бензотиазин-2-уксусные кислоты **12** с выходом 75–94% (схема 4).

Схема 4



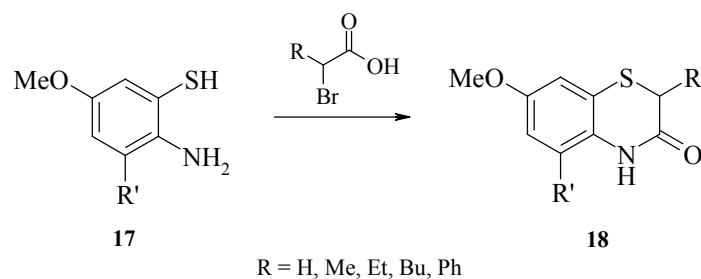
При кратковременном нагревании смеси 1,6-дифенил-3,4-дигидрокси-2,4-гексадиен-1,6-диона **13** с *o*-аминотиофенолом в уксусной кислоте получен 3-фенацилиден-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензотиазин-2-он **14** [34]. Соединение **14** в растворе в ДМСО существует в виде двух равноценных таутомеров – енамино- и имино-формы. Действие *o*-аминотиофенола на этиловый эфир 3,4-дигидрокси-2-карбамоил-6-оксо-6-фенил-2,4-гексадиеновой кислоты **15** дает с препаративным выходом региоизомерный соединению **14** 2-фенацилиден-2,3-дигидро-4*H*-1,4-бензотиазин-3-он **16** (схема 5).

Схема 5



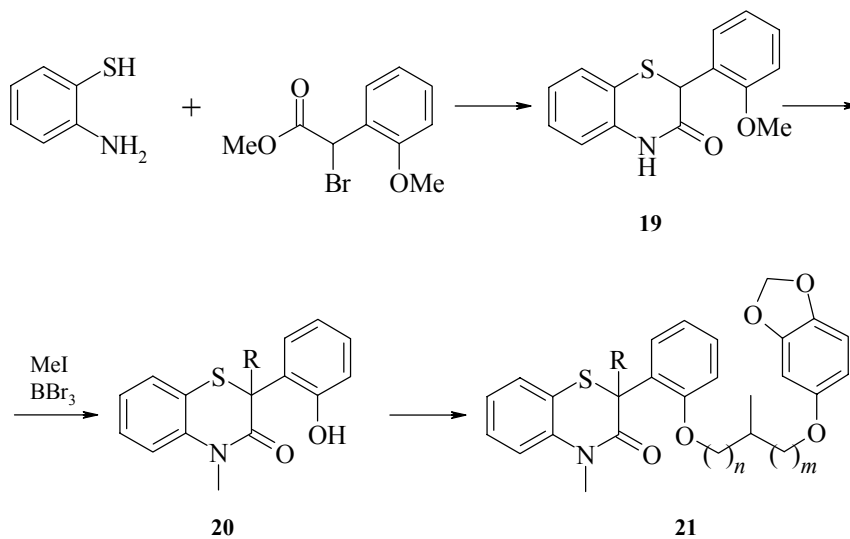
Циклоконденсацией тиолов **17** с α -галогенкислотами получен [35, 36] ряд замещенных 1,4-бензотиазинов **18** (схема 6).

Схема 6



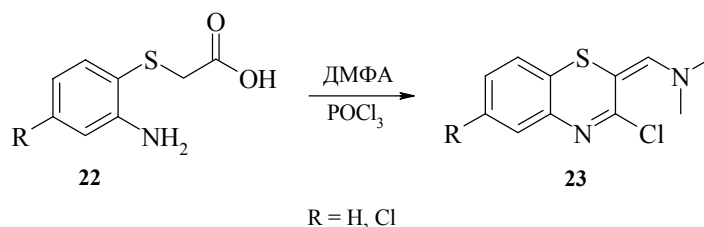
Из бензотиазинона **19**, продукта циклоконденсации 2-аминотиофенола с метиловым эфиром 2-бром-2-(2-метоксифенил)уксусной кислоты, через ключевые интермедиаты **20** получены высокоэффективные блокаторы кальциевых каналов **21** [37–49] (схема 7).

Схема 7



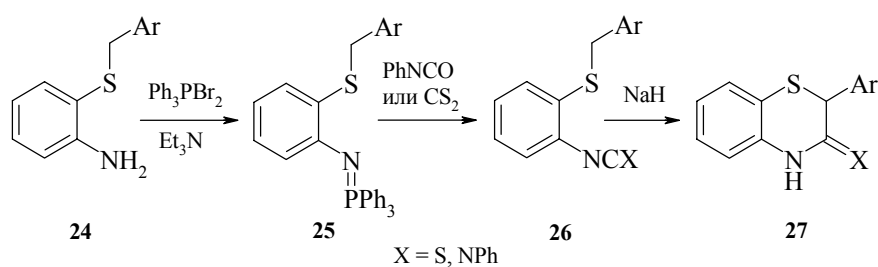
Замещенные (2-аминофенилтио)уксусные кислоты **22** с реагентом Вильсмйера при комнатной температуре циклизуются [50] с образованием 6-R-2-N,N-диметиламинометилен-3-хлор-1,4-бензотиазинов **23** (схема 8).

Схема 8



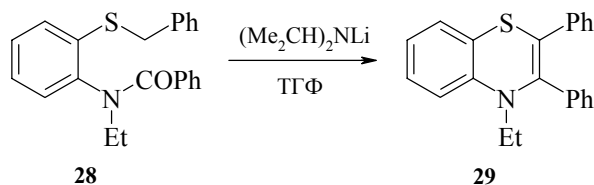
Обработкой (2-арилметилтио)анилинов **24** трифенилфосфиндибромидом в кипящем сухом бензоле в присутствии триэтиламина с выходом 73–86% получены соответствующие иминофосфораны **25**, из которых *aza*-реакцией Виттига синтезированы изотиоцианаты **26** (X = S) и фенилкарбодиимиды **26** (X = NPh). В присутствии очень сильных оснований соединения **26** циклизуются [51] в производные 2-арил-3-тиоксо- и N-фенил-2-арил-3-имино-2,3-дигидро-1,4-бензотиазины **27** (схема 9).

Схема 9



Внутримолекулярной циклизацией [52] N-бензоил-N-этил-2-(бензилтио)-анилина **28** под действием диизопропиламида лития в растворе тетрагидрофурана при -50°C с выходом 87% получен 4-этил-2,3-дифенил-4*H*-1,4-бензотиазин **29** (схема 10).

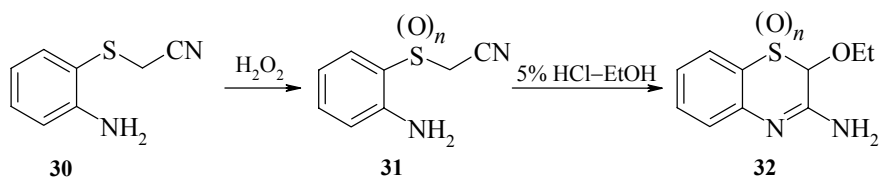
Схема 10



(2-Аминофенилтио)ацетонитрил **30**, полученный конденсацией 2-аминотиофенола с хлорацетонитрилом, при окислении перекисью водорода дает соответствующий сульфоксид **31** ($n = 1$) или сульфон **31** ($n = 2$). Кипячение последних в

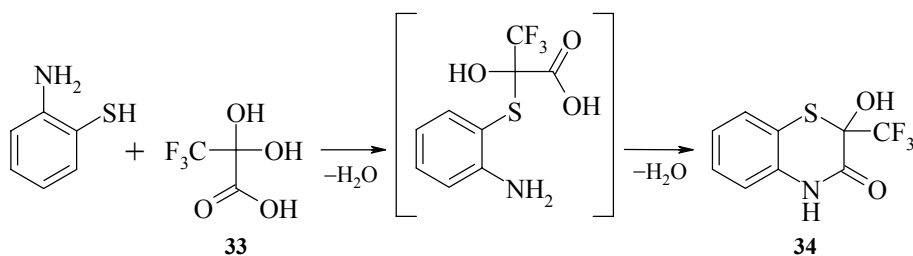
спиртовом растворе хлористого водорода сопровождается [53] внутримолекулярной циклизацией с образованием амидинов **32** (схема 11).

Схема 11



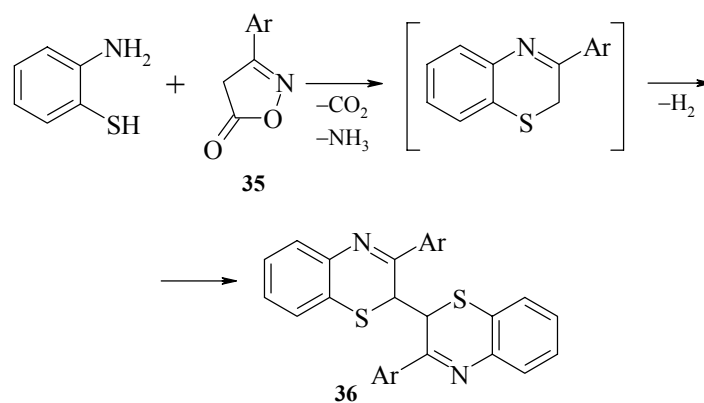
Кипячением эквимольных количеств 2-аминотиофенола с гидратом трифторпировиноградной кислоты **33** в диоксане синтезирован [54] 2-гидрокси-2-трифторметил-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-он **34** (схема 12).

Схема 12



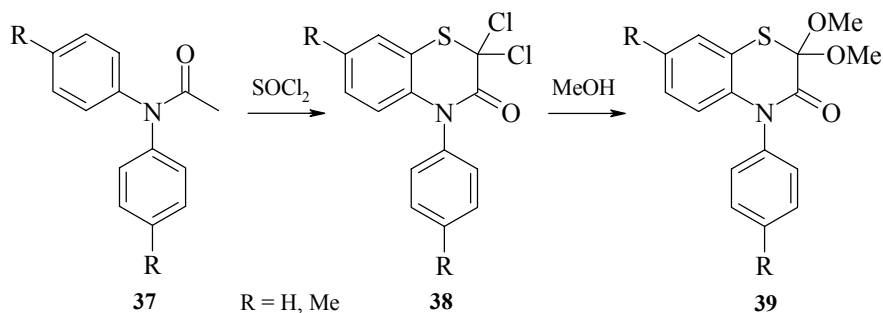
Нагреванием на водяной бане в течение 2–4 часов эквимольных количеств 2-аминотиофенола и 3-арил-5(4*H*)-изоксазолонов **35** в уксусной кислоте с выходом 68–88% получен [55] ряд 3,3'-диарил-2,2'-би-(2*H*-1,4-бензотиазинов) **36** (схема 13).

Схема 13



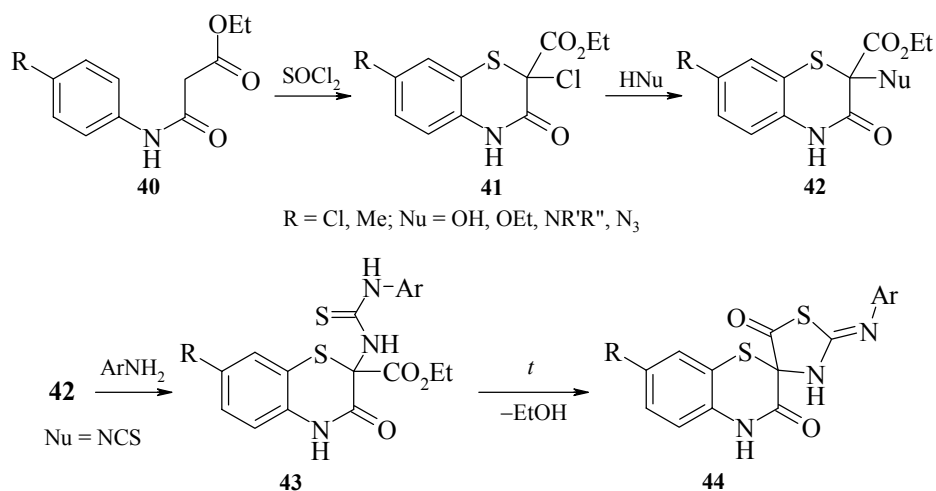
При перемешивании N,N-диарилацетамидов **37** в избытке хлористого тионила в течение 25 часов и температуре 50°C с выходом 70% получены [56] 2,2-дихлор-4-арил-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-оны **38**. Обработка последних метанолом приводит к 2,2-диметоксипроизводным **39** (схема 14).

Схема 14



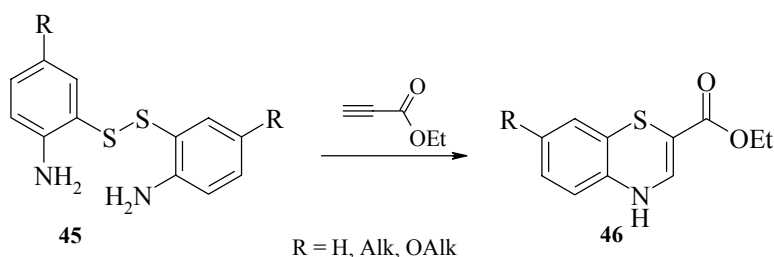
Взаимодействием этиловых эфиров замещенных малонаниловых кислот **40** с избытком SOCl_2 при 20°C получены 7-*R*-2-хлор-2-этоксикарбонил-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-оны **41**, которые благодаря высокой подвижности атома Cl дают при взаимодействии с различными нуклеофильными реагентами [57–59] производные **42**. Обработкой изотиоцианатов **42** ($\text{Nu} = \text{NCS}$) ароматическими аминами в сухом ацетоне при комнатной температуре синтезированы тиомочевины **43**. Последние при кипячении в этаноле или уксусной кислоте претерпевают циклизацию с образованием 7*R*-(2'-арилимино-3,5'-диоксоспиро(2,3-дигидро-1,4-бензотиазин-2,4'-имидазолидинов) **44**, строение которых доказано [60] данными рентгеноструктурного анализа (схема 15).

Схема 15



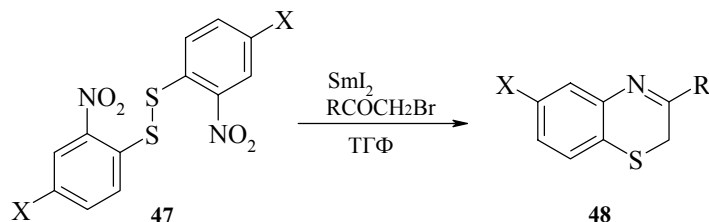
Циклоконденсацией диарилдисульфидов **45** с этиловым эфиром ацетилен-карбоновой кислоты получен [61] ряд производных 4*H*-1,4-бензотиазина **46** (схема 16).

Схема 16



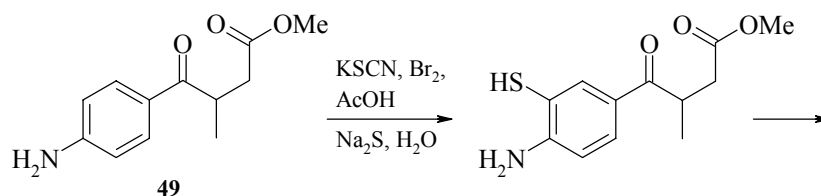
Синхронное восстановление нитрогруппы и восстановительное расщепление связи S–S в бис(*o*-нитрофенил)дисульфидах **47** под действием диодида самария в тетрагидрофуране при комнатной температуре с последующей обработкой эквивалентным количеством алифатического или ароматического α -бромкетона [62] приводит к 3-*R*-6-*X*-2*H*-бензотиазинам **48** с выходами 40–86%. Более высокие выходы получаются с фенацилбромидами, имеющими электроноакцепторные заместители в ароматическом кольце (схема 17).

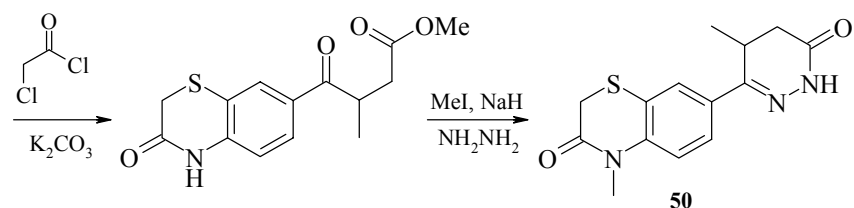
Схема 17



По приведенной ниже схеме исходя из метилового эфира 4-(4-аминофенил)-3-метил-4-оксобутановой кислоты **49** получен 4-метил-7-(4-метил-6-оксо-1,2,5,6-тетрагидро-3-пиридазинил)-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензотиазин-3-он **50**, обладающий кардиотонической активностью [63] (схема 18).

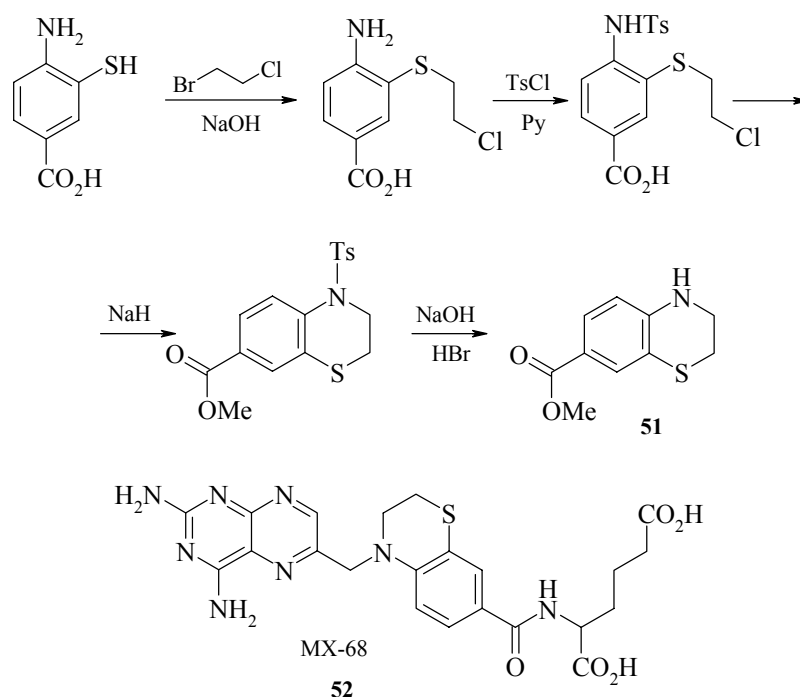
Схема 18





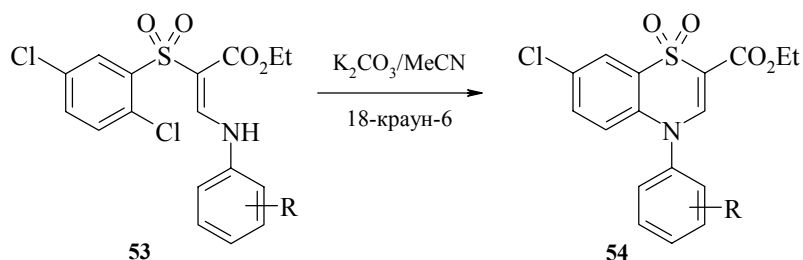
Синтез 3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензотиазин-7-карбоновой кислоты **51** на основе 4-амино-3-меркаптобензойной кислоты (в свою очередь, получается из 4-аминобензойной кислоты через 2-аминобензотиазол-6-карбоновую кислоту) предложен в работе [64]. Кислота **51** является ключевым соединением в синтезе N-[4-(2,4-диаминоптеридин-6-илметил)-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензотиазин-7-илкарбонил]-L-гомоглутаминовой кислоты **52** – высокоэффективного препарата (MX-68) для лечения ревматоидных артритов (схема 19).

Схема 19



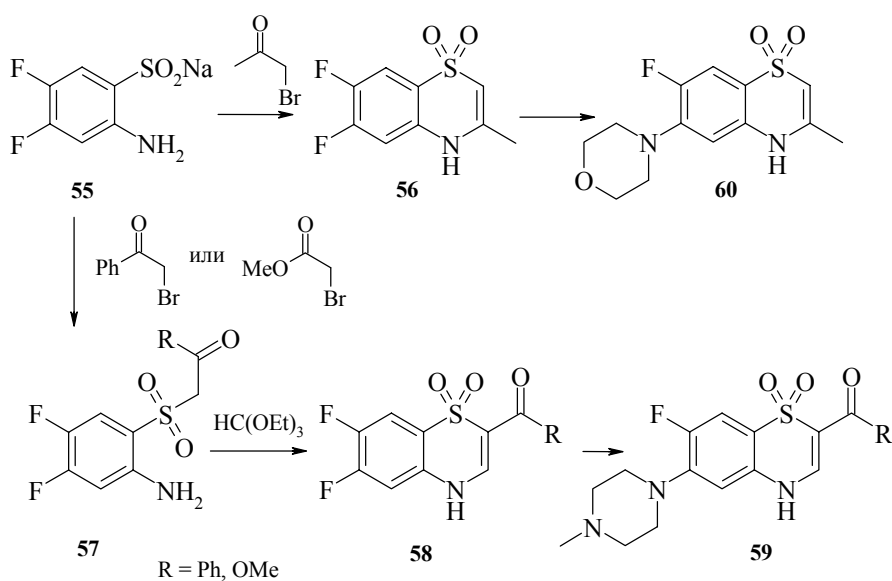
Внутримолекулярным нуклеофильным замещением атома хлора в этиловом эфире 3-ариламино-2-(2,5-дихлорфенилсульфонил)-2-пропеновой кислоты **53** в условиях межфазного катализа с удовлетворительным выходом синтезирован [65] ряд N-арилзамещенных 2-карбэтокси-4*H*-1,4-бензотиазин-1,1-диоксидов **54** (схема 20).

Схема 20



Алкилированием натриевой соли 2-амино-4,5-дифторбензолсульфиновой кислоты **55** α-галогенкетонами получены тиааналоги фторхинолонов – высоко-активных противомикробных агентов. При использовании бромацетона реакция протекает мгновенно при комнатной температуре, давая с высоким выходом 3-метил-6,7-дифтор-4*H*-1,4-бензотиазин-1,1-диоксид **56**. В случае фенацилбромиды выделен сульфен **57**, который при нагревании с ортомуравьиным эфиром дает 2-бензоил-6,7-дифтор-1,4-4*H*-бензотиазин-1,1-диоксид **58**. Кипячением сульфенов с циклическими аминами получены продукты региоселективного замещения атома фтора в положении 6 системы **59** и **60** [66, 67] (схема 21).

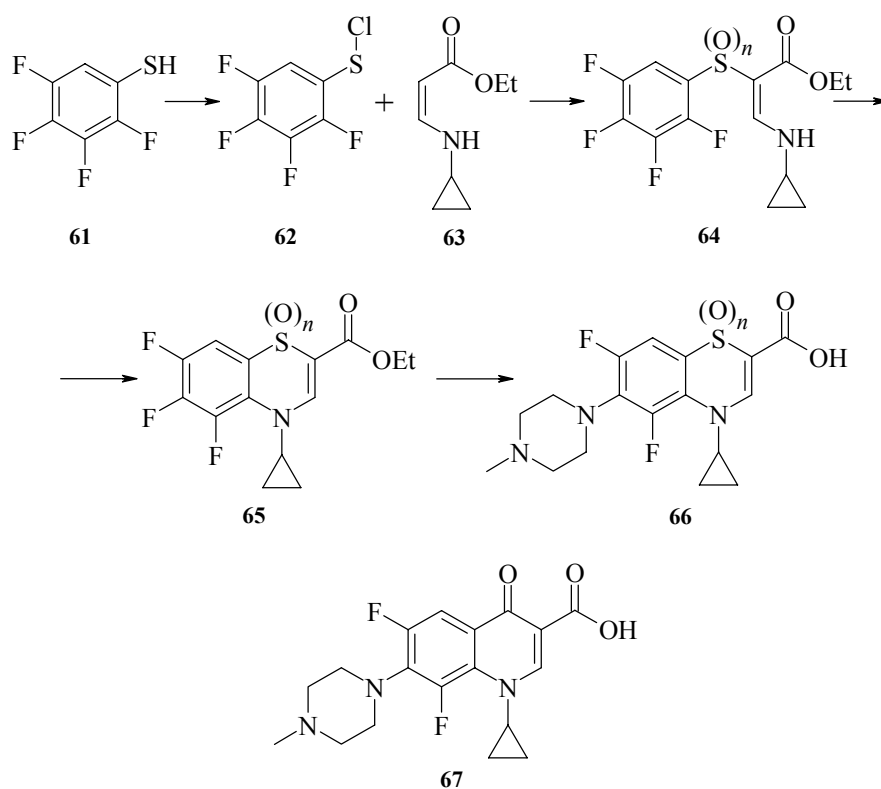
Схема 21



Хлорированием фторированного тиофенола **61** с выходом 89% получен 2,3,4,5-тетрафторфенилсульфенилхлорид **62**. Экзотермической реакцией последнего с этиловым эфиром 3-(циклопропиламино)пропеновой кислоты **63** в сухом пиридине получен енамин **64** ($n = 0$) в виде смеси *цис*- и *транс*-изомеров. Кристал-

лизацией смеси из гексана был выделен чистый *цис*-изомер с выходом 51%. Окислением которого *m*-хлорпероксибензойной кислотой были синтезированы как сульфоксид **64** ($n = 1$) (при использовании 1.3 эквивалента кислоты), так и сульфон **64** ($n = 2$) (при использовании 3.1 эквивалента кислоты). Действием на последние избытком гидрида натрия в тетрагидрофуране, осуществляли циклизацию в эфиры **65**. Нуклеофильным замещением атома фтора в 6-м положении системы на остаток N-метилпиперазина и последующим гидролизом эфиров до соответствующих кислот были получены [68] структурные аналоги **66** хинолонового антибактериального препарата **67**. Установлено, что замена карбонильной группы в положении 4 хинолона **67** на сульфоксидную или сульфоновую группу (соединения **66**) приводит к полной потере антимикробных свойств (схема 22).

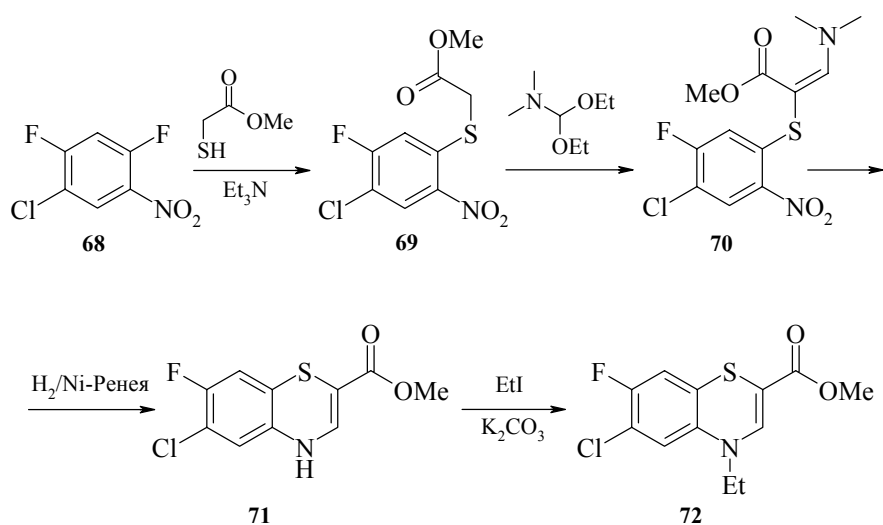
Схема 22



При разработке стратегии синтеза тиааналогов хинолоновых антибактериальных препаратов найдено, что обработка 5-хлор-2,4-дифторнитробензола **68** метиловым эфиром меркаптоуксусной кислоты в присутствии каталитических количеств триэтиламина приводит к региоспецифичному нуклеофильному замещению атома фтора только во втором положении с образованием эфира **69**. Кипячением последнего с диметилацеталем N,N-диметилформамида в сухом бензоле

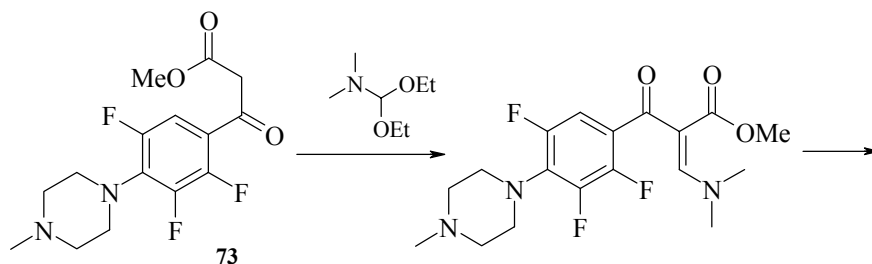
с выходом 58% синтезирован [69] метиловый эфир 3-диметиламино-2-(2-нитро-5-фтор-4-хлорфенилтио)акриловой кислоты **70**. Его гидрированием над никелем Ренея при комнатной температуре и атмосферном давлении получен метиловый эфир 7-фтор-6-хлор-4*H*-1,4-бензотиазин-2-карбоновой кислоты **71**, который гладко превращен в N-замещенный эфир **72** (схема 23).

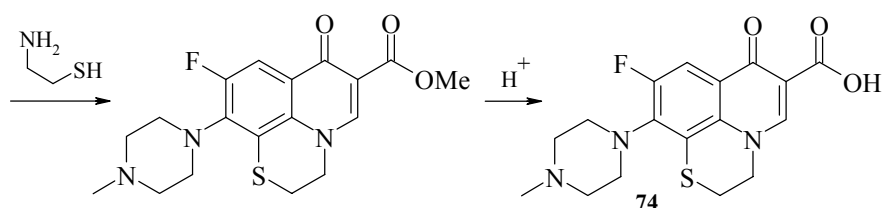
Схема 23



Последовательной обработкой метилового эфира 4-(4-метилпиперазино)-2,3,5-трифторбензоилуксусной кислоты **73** диметилацеталем N,N-диметилформамида, 2-аминоэтантиолом и гидролизом с общим выходом 61% без выделения промежуточных продуктов синтезирована 10-(4-метилпиперазино)-7-оксо-9-фтор-2,3-дигидро-7*H*-[1,4]тиазино[2,3,4-*ij*]хинолин-6-карбоновая кислота **74** – высокоэффективный антибактериальный препарат "Руфлоксацин" [70] (схема 24).

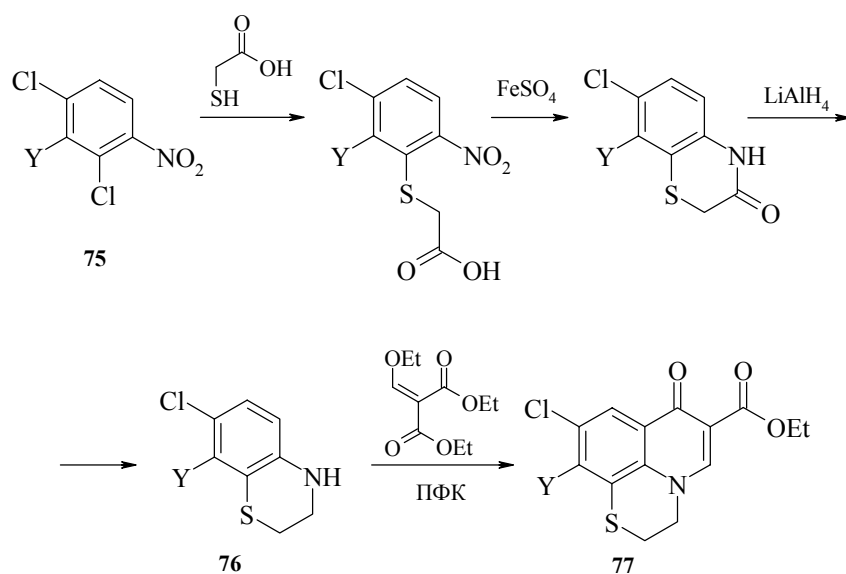
Схема 24





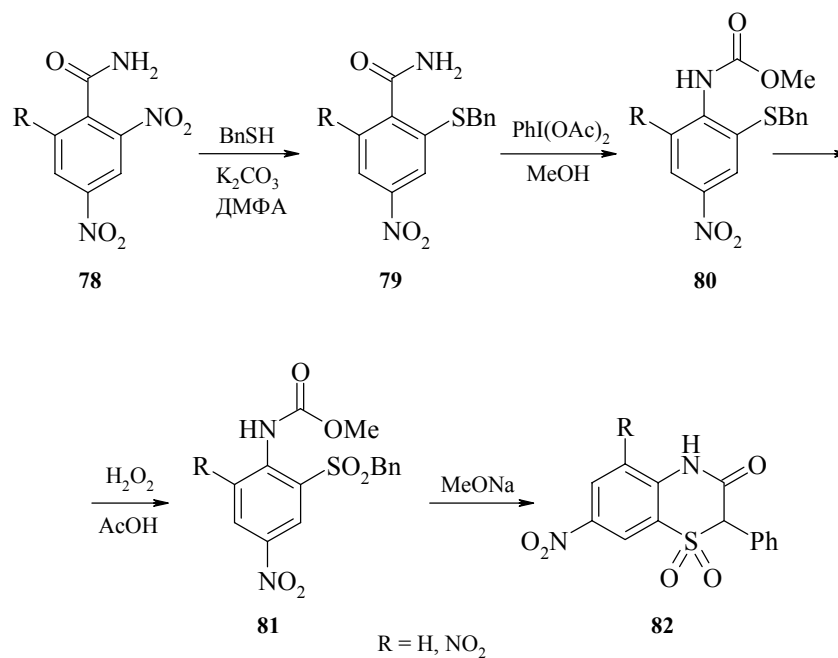
Аналоги препарата **74** были также получены [71, 72] на основе замещенных *o*-нитрохлорбензолов **75** по нижеприведенной схеме, ключевой стадией в которой является конденсация 1,4-бензотиазинов **76** с диэтиловым эфиром этоксиметиленмалоновой кислоты и последующая циклизация промежуточного продукта в полифосфорной кислоте с образованием эфиров **77** (схема 25).

Схема 25



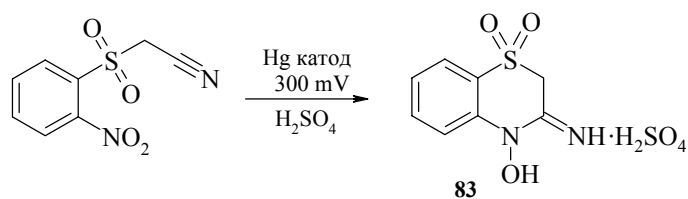
Оригинальный пример использования взрывчатых ароматических полинитро-соединений приведен в работе [73]. В результате селективного нуклеофильного замещения *орто*-нитрогруппы в амидах **78** бензилмеркаптаном при 20°C с выходом 64–83% были получены 2-бензилтио-4-нитро-6R-бензамиды **79**, обработка которых диацетоксиидозобензолом в метаноле приводит к трансформации карбамоильной группы в метоксикарбониламиногруппу с получением соединений **80**. Окисление последних и циклизация образовавшихся сульфонов **81** под действием метилата натрия в сухом диметилформамиде при 20–40°C привела к нитропроизводным 3-оксо-2,3-дигидро-1,4-бензотиазин-1,1-диоксидов **82** (схема 26).

Схема 26

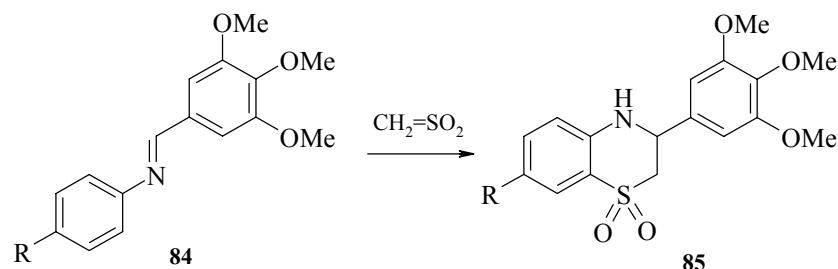


Сульфат 3-имино-3,4-дигидро-2H-1,4-бензотиазин-4-ола **83** был получен [74] с выходом 56% электрохимическим восстановлением на ртутном катоде в сернокислом растворе 2-(2-нитрофенилсульфонил)ацетонитрила (схема 27).

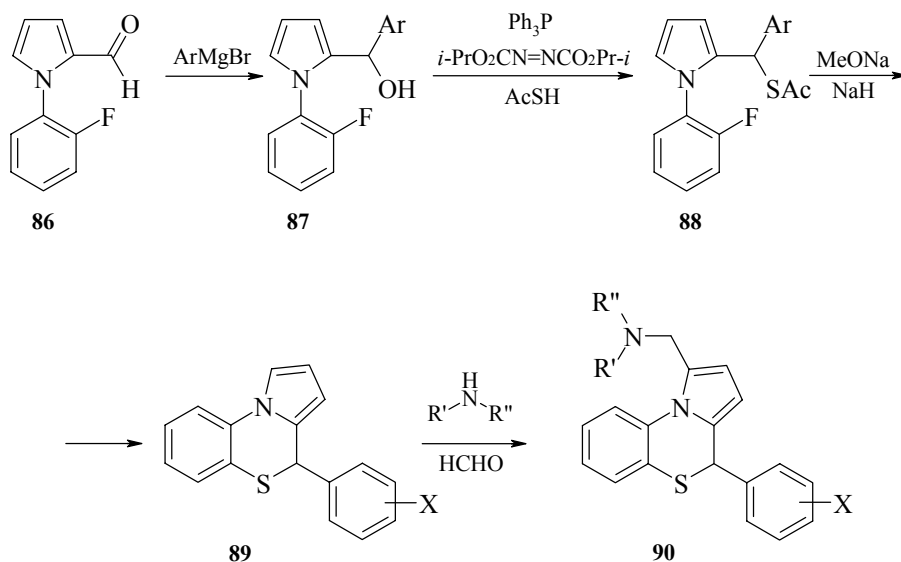
Схема 27



Циклоконденсацией оснований Шиффа **84** с сульфеном, генерируемым из метансульфохлаорида, получен [75] ряд 3-(3',4',5'-триметоксифенил)-7R-3,4-дигидро-1,4-бензотиазин-1,1-диоксидов **85**, обладающих высокой фунгицидной активностью (схема 28).



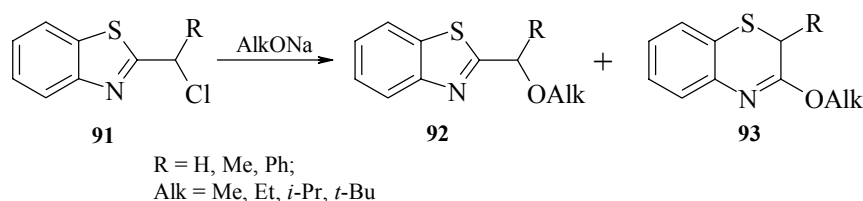
Ряд производных пирроло[2,1-с][1,4]бензотиазина обладают кардиотонической активностью [76–82]. В частности, взаимодействием 1-(*o*-фторфенил)пиррол-2-карбальдегида **86** с соответствующим реагентом Гриньяра получены спирты **87**, которые сразу же переводили в тиоацетаты **88** с помощью модифицированной реакции Мицунобу – последовательной обработкой трифенилфосфином, диизопропилазодикарбоксилатом и тиолуксусной кислотой в сухом тетрагидрофуране. Внутримолекулярным нуклеофильным замещением атома фтора действием сильноосновных реагентов с хорошим общим выходом получены трициклы **89**, которые по реакции Манниха были превращены в целевые производные пирроло[2,1-с][1,4]бензотиазина **90** (схема 29).



Рециклизации с образованием 1,4-тиазинового цикла

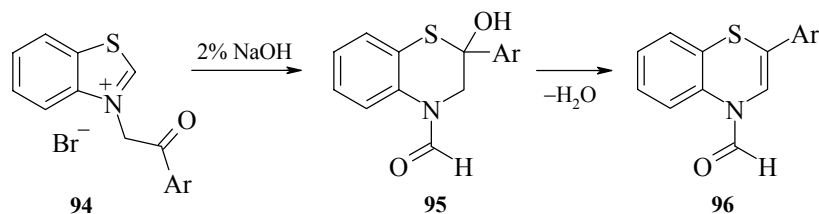
Обработкой замещенных бензотиазолов **91** алкоголями щелочных металлов получены [83] как продукты нуклеофильного замещения атомов хлора на остатки соответствующих спиртов **92**, так и соответствующие 2-R-3-алкокси-2H-1,4-бензотиазины **93**. Направление реакции сильно зависит от растворителя: проведение ее в спиртах способствует образованию продуктов **92**, а в ДМФА – расширению цикла с образованием бензотиазинов **93** (схема 30).

Схема 30



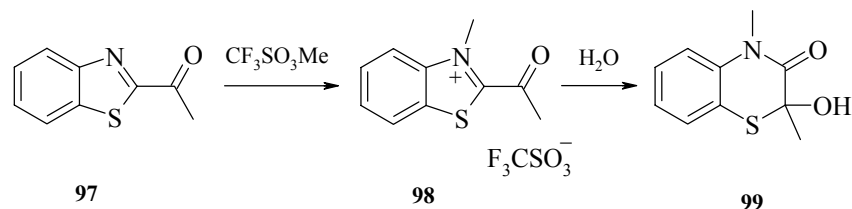
При обработке бромидов 3-фенацилбензотиазолия **94** 2%-ным раствором гидроксида натрия в тетрагидрофуране с выходом 70–75% получены [84] 2-арил-4H-1,4-бензотиазин-4-карбальдегиды **96**. Реакция протекает через соединения **95** (схема 31).

Схема 31



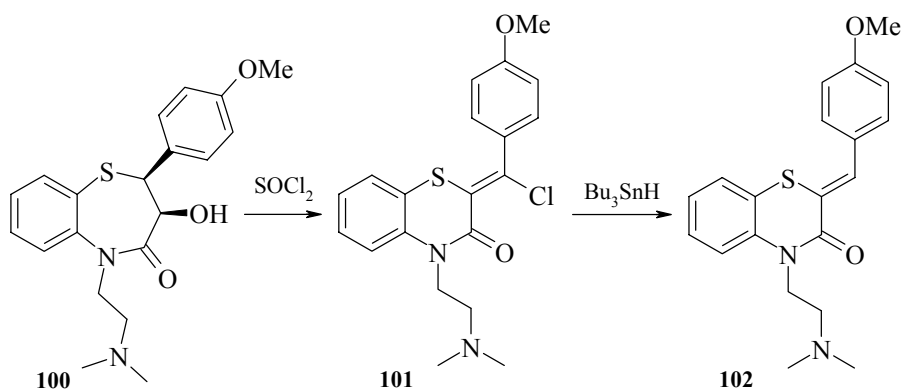
Алкилирование 2-ацетилбензотиазола **97** метилтрифлатом приводит к соли бензотиазолия **98**, которая в водной среде перегруппировывается [85] в 2-гидрокси-2,4-диметил-2H-1,4-бензотиазин-3(4H)-он **99** (схема 32).

Схема 32



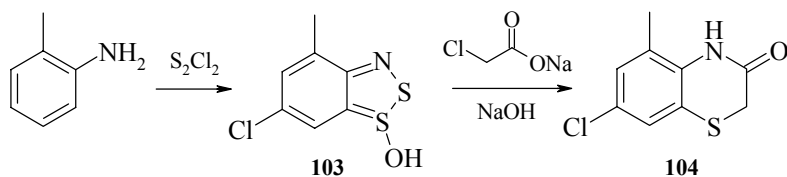
При трехчасовом кипячении 5-(2-диметиламиноэтил)-3-гидрокси-2-(4-метоксифенил)-2,3,4,5-тетрагидро-1,5-бензотиазепин-4-она **100** в избытке хлористого тионила в результате сужения семичленного кольца получен [86] 2-(α -хлор-4-метоксибензилиден)-4-(2-диметиламиноэтил)-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-он **101** в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров. Восстановление последней гидридом трибутилолова дает 2-(4-метоксибензилиден)-4-(2-диметиламиноэтил)-2*H*-1,4-бензотиазинон-3(4*H*) **102** (схема 33).

Схема 33



Обработкой *o*-толуидина хлоридом серы с последующим гидролизом получен [87] 1 λ^4 -1-гидрокси-4-метил-6-хлор-(3*H*)-1,2,3-бензодитиазол **103** который при добавлении эквимольного количества монохлоруксусной кислоты в избытке 9% водного раствора гидроксида натрия с выходом 96.8% превращается в 7-хлор-5-метил-3,4-дигидробензотиазин-3-он **104** – ключевой интермедиат в синтезе красителей типа тиюиндиго (схема 34).

Схема 34

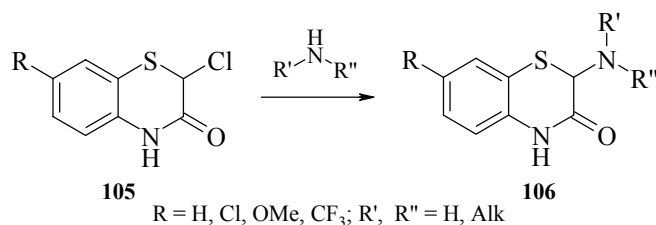


Свойства производных 1,4-бензотиазина

Реакции с нуклеофилами

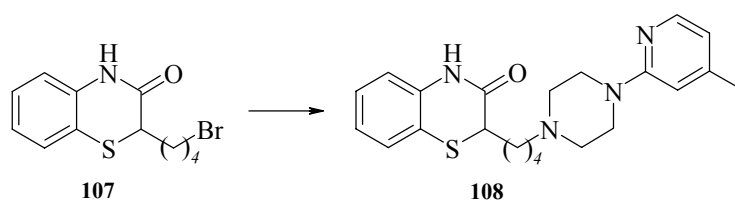
Нуклеофильным замещением атома хлора на фрагменты первичных или вторичных аминов в 2-хлор-7*R*-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-онах **105** получен [88] ряд 1,4-бензотиазинов **106**, обладающих высокой антигипертонической и диуретической активностью (схема 35).

Схема 35



Конденсацией 2-галогеналкил-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-онов с замещенными N-арилпиперазинами получен [89] ряд 2-пиперазинилалкил-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-онов. В частности, взаимодействием эквимольных количеств бромида **107** и 1-(4-метил-2-пиридил)пиперазина в присутствии триэтиламина синтезирован 2-[4-(4-метил-2-пиридил)пиперазинобутил]-2*H*-1,4-бензотиазин-3(4*H*)-он **108**, запатентованный в качестве антигистаминного и противоаллергического препарата [90] (схема 36).

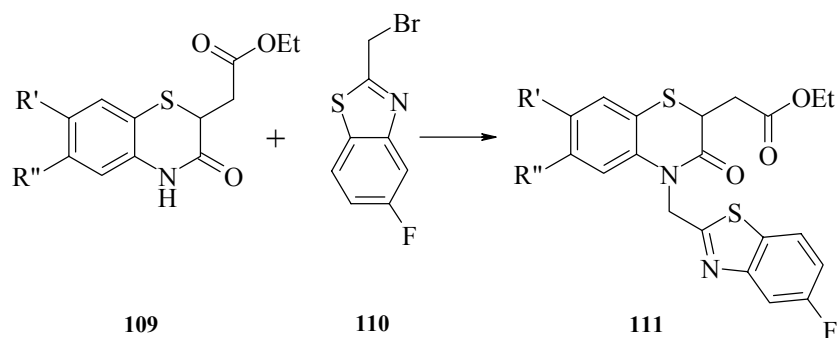
Схема 36



Реакции с электрофилами

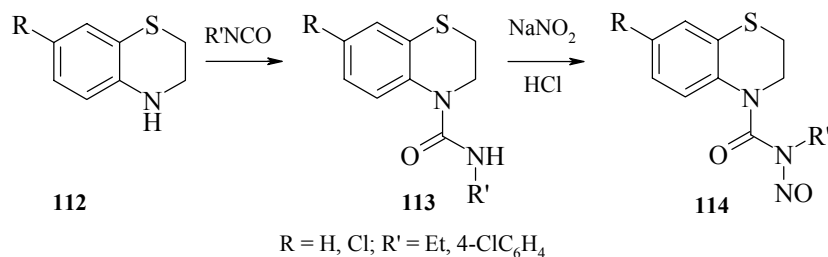
Алкилированием этилового эфира (3,4-дигидро-3-оксо-2*H*-1,4-бензотиазин-2-ил)-уксусной кислоты **109** 2-бромметил-5-фторбензотиазолом **110** в сухом ДМФА получены [91] высокоэффективные ингибиторы редуктазы альдозы **111** (схема 37).

Схема 37



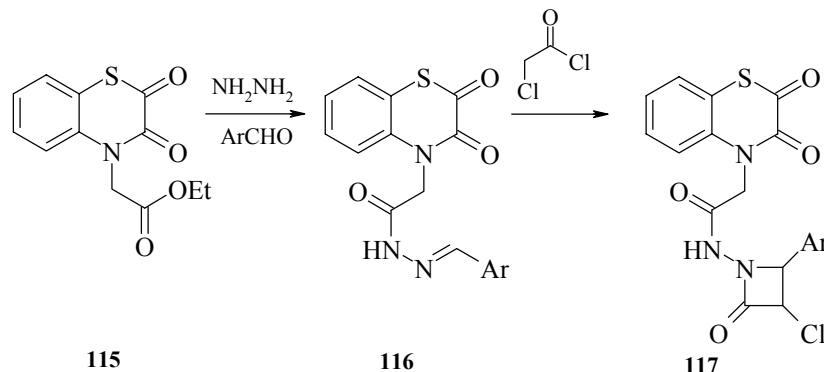
Обработкой 1,4-бензотиазинов **112** алифатическими или ароматическими изоцианатами получены [92] замещенные мочевины **113**. Взаимодействием последних с азотистой кислотой синтезирован ряд N-нитрозопроизводных **114** (схема 38).

Схема 38



Алкилированием 2H-3,4-дигидро-1,4-бензотиазиндиона-2,3 этиловым эфиром монохлоруксусной кислоты синтезирован эфир **115**. Последовательной обработкой последнего гидразингидратом и ароматическими альдегидами получены [93] соответствующие арилиденацетилгидразидные производные **116**. Синтезированные на их основе замещенные β-лактамы **117** проявили антибактериальные и противогрибковые свойства (схема 39).

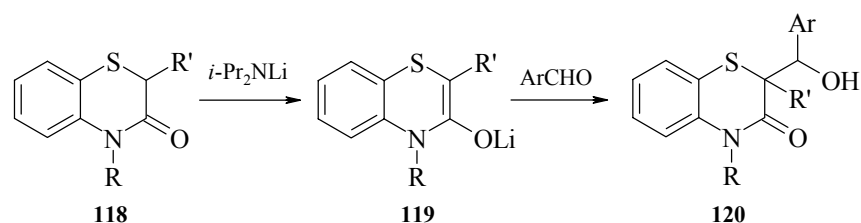
Схема 39



Реакции с альдегидами

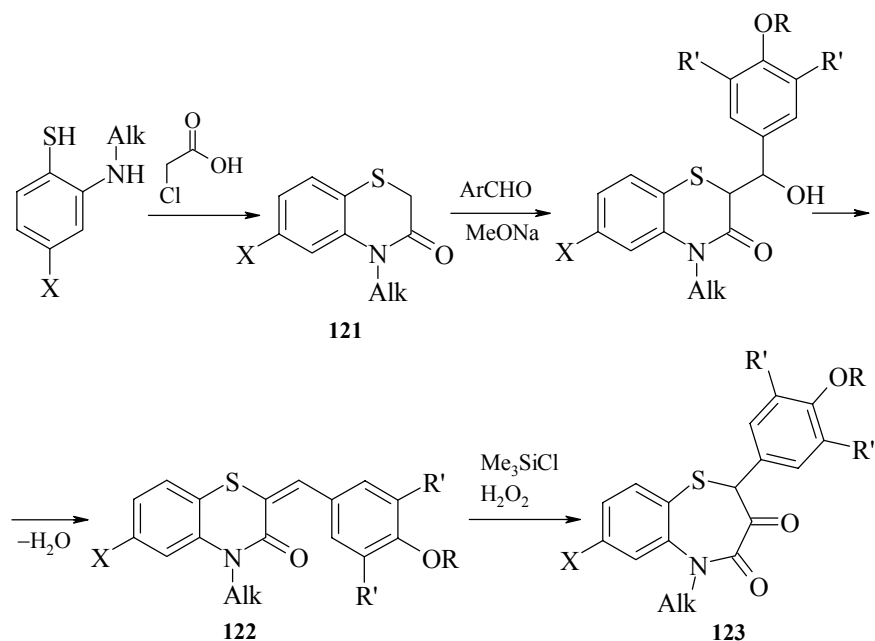
Генерируемые из 3,4-дигидро-2H-3-оксо-1,4-бензотиазинов **118** действием диизопрпиламида лития в ТГФ при низких температурах еноляты **119**, реагируют с ароматическими и алифатическими альдегидами с образованием смеси диастереомерных альдолей **120**. Методом рентгеноструктурного анализа установлено [94], что преимущественно образуется *эритро*-аддукт (схема 40).

Схема 40



Конденсацией 3,4-дигидро-4-алкил-3-оксо-2H-1,4-бензотиазина **121** с ароматическими альдегидами в щелочной среде получен ряд 2-замещенных бензотиазин-3-онов **122**, которые запатентованы [95–98] в качестве ингибиторов образования пероксидов липидов. При последовательной обработке соединений **122** триметилхлорсиланом и раствором перекиси водорода образуются с высокими выходами производные 1,5-бензотиазепина **123**, сравнимые по активности с наркотическим анальгетиком пентазоцином [99–102] (схема 41).

Схема 41

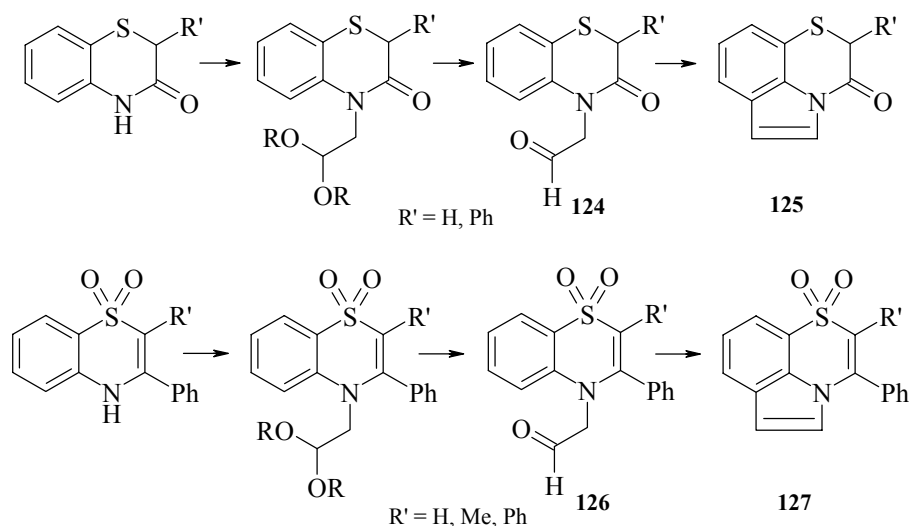


Превращения 1,4-бензотиазинов в полициклические конденсированные системы

Представители новой гетероциклической системы – 2-R-2,3-дигидропирроло-[1,2,3-*de*]бензо[1,4]тиазин-3-онов **125** и 2-R-3-фенилпирроло[1,2,3-*de*]бензо[1,4]-

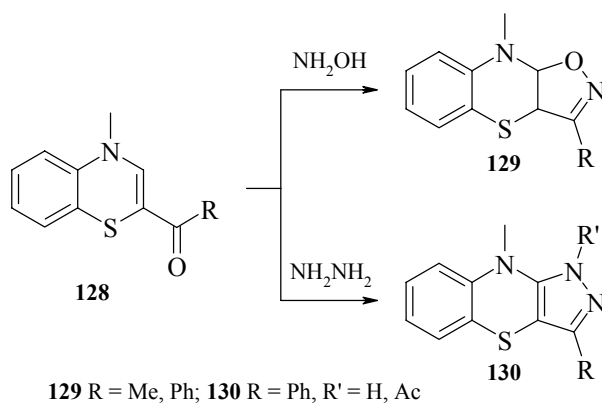
тиазин-S,S-диоксидов **127** были получены [103] циклизацией при комнатной температуре соответствующих альдегидов **124** и **126** в двухфазной системе хлороформ–полифосфорная кислота с выходами до 96% (схема 42).

Схема 42



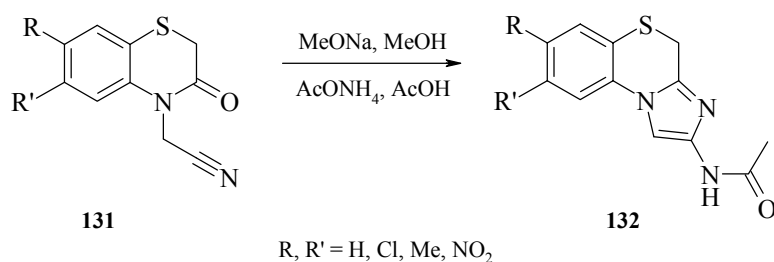
Бензотиазины **128** реагируют с гидроксиламином с образованием соответствующих изоксазолобензотиазинов **129**. Тогда как взаимодействие 4*H*-2-бензоил-4-метил-1,4-бензотиазина **128** (R = Ph) с гидразином приводит [104] к образованию азотсодержащего дегидроаналога **130** (R' = H). Показано, что последний ацилируется уксусным ангидридом по атому азота в положении 1 с образованием 1-ацетил-9-метил-3-фенил-1,9-дигидробензо[*b*]пиразоло[3,4-*e*][1,4]тиазина **130** (R' = COCH₃) (схема 43).

Схема 43



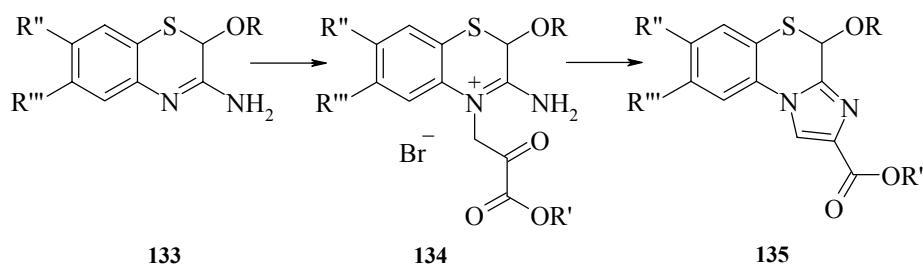
Обработкой 2-(3-оксо-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензотиазин-4-ил)ацетонитрила **131** метилатом натрия при комнатной температуре с последующим кипячением образовавшегося имидата с ацетатом аммония в уксусной кислоте получены производные имидазобензотиазина **132** (R, R' = H, Cl, Me, NO₂) [105] (схема 44).

Схема 44



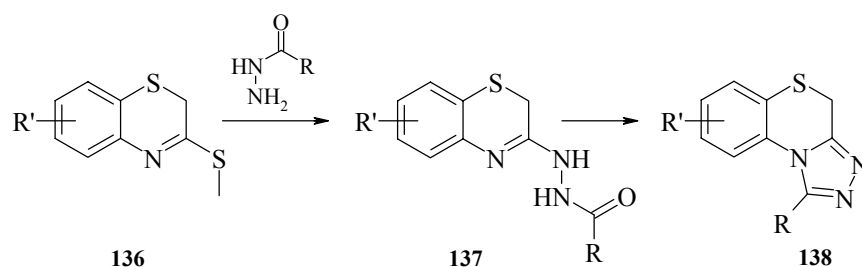
Взаимодействием 3-амино-2-метокси-2*H*-1,4-бензотиазина **133** (R'' = R''' = H) с этиловым эфиром α -бромпировиноградной кислоты в ТГФ при комнатной температуре получена четвертичная соль **134**. Шестичасовым кипячением последней в метаноле с выходом 42% синтезирован [106] этиловый эфир 4-метокси-4*H*-бензо[*b*]-имидазо[1,2-*d*][1,4]тиазин-2-карбоновой кислоты **135**. Найдено [107], что производные имидазо-1,4-бензотиазина обладают высокой фунгицидной активностью (схема 45).

Схема 45



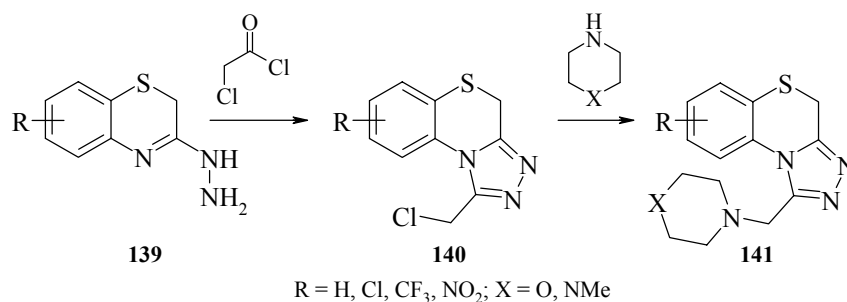
Конденсированные триазолы **138** с противовоспалительными свойствами были получены [108, 109] нуклеофильным замещением метилтиогруппы в 1,4-бензотиазинах **136** гидразидами ароматических или гетероциклических кислот и последующей термической циклизацией соединений **137** кипячением в *o*-дихлорбензоле (схема 46).

Схема 46



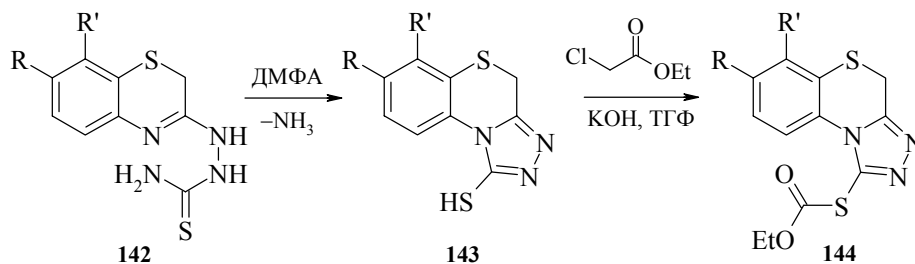
Производные триазолобензотиазина **141**, обладающие свойствами депрессантов центральной нервной системы, получены [110] циклоконденсацией 3-гидразино-2*H*-1,4-бензотиазина **139** с хлорацетилхлоридом и последующей обработкой промежуточных 1-хлорметил-4*H*-бензо[*b*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,4]тиазинов **140** вторичными аминами (схема 47).

Схема 47



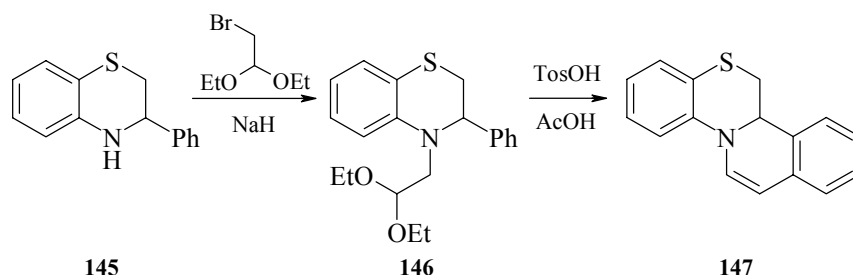
Кипячение замещенных тиосемикарбазидов с ядром бензотиазина-1,4 **142** в сухом ДМФА сопровождается интенсивным выделением аммиака и образованием [111] 4*H*-бензо[*b*][1,2,4]триазоло[4,3-*d*][1,4]тиазин-1-тиолов **143**. Алкилированием последних этиловым эфиром хлоругольной кислоты в условиях межфазного катализа с выходом 53–74% получены эфиры **144** (схема 48).

Схема 48



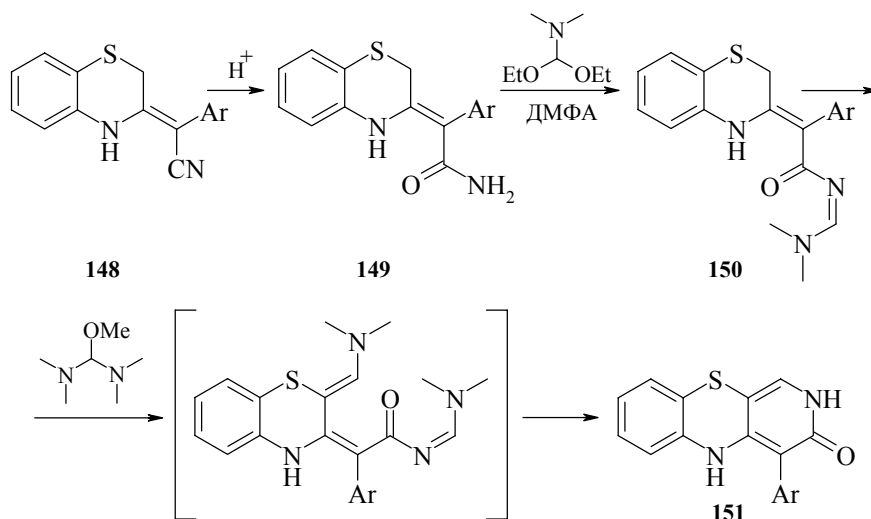
Обработкой в толуоле эквимольной смеси 3-фенил-3,4-дигидро-2*H*-1,4-бензотиазина **145** диэтилацеталем бромуксусного альдегида в присутствии гидрида натрия с выходом 31% получен ацеталь **146**. Кипячением последнего в водном растворе уксусной кислоты и в присутствии каталитических количеств паратолуолсульфокислоты в диоксане синтезирован [112] представитель новой гетероциклической системы – 11*b*,12-дигидробензо[5,6][1,4]тиазино[3,4-*a*]изохинолин **147** (схема 49).

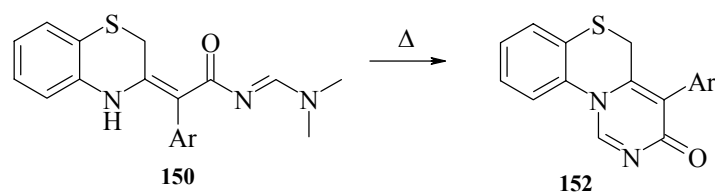
Схема 49



Взаимодействие полученных кислотным гидролизом нитрилов **148** амидов **149** с диметилацеталем *N,N*-диметилформамида в сухом ДМФА при комнатной температуре приводит к ациламидам **150**. Термической циклизацией последних синтезированы [113] 4-арил-3,5-дигидробензо[*b*]пиримидо[1,6-*d*][1,4]тиазин-3-оны **152**, тогда как нагреванием смеси соединения **150** ($\text{Ar} = 4\text{ClC}_6\text{H}_4$) и бис(диметиламино)метоксиметана в атмосфере азота при 50–60°C с выходом 64% получен 4-(4-хлорфенил)-3,5-дигидро-2*H*-бензо[*b*]пиридо[4,3-*e*][1,4]тиазин-3-он **151** (схема 50).

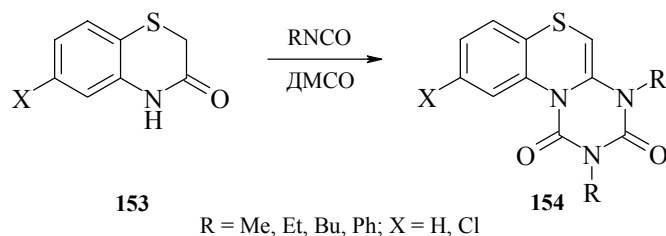
Схема 50





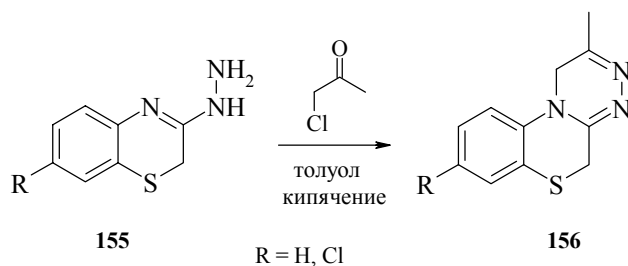
Циклоконденсацией 3,4-дигидро-3-оксо-2*H*-6*X*-1,4-бензотиазинов **153** с избытком алифатического или ароматического изоцианата в сухом ДМСО получены [114] представители новой гетероциклической системы – 1,2,3,4-тетрагидробензо-[5,6][1,4]тиазино[4,3-*a*][1,3,5]триазина **154**, строение которых было доказано данными рентгеноструктурного анализа (схема 51).

Схема 51



Конденсацией 3-гидразино-7-*R*-2*H*-1,4-бензотиазина **155** с хлорацетоном и последующей циклизацией промежуточного продукта путем кипячения в толуоле с выходом 28–49% синтезированы [115] производные 2-метил-8-*R*-1,5-дигидробензо[5,6][1,4]тиазино[3,4-*c*][1,2,4]триазина **156** (схема 52).

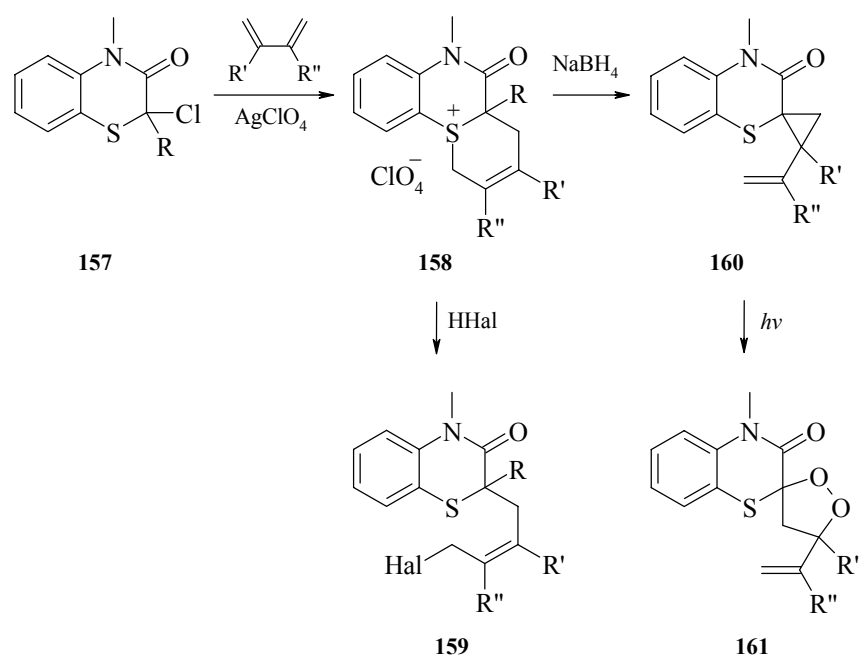
Схема 52



В результате циклоконденсации 2-хлорбензотиазин-3(4*H*)-онов **157** с диенами в присутствии перхлората серебра получены перхлораты (5-оксо-4,4*a*,5,6-тетрагидро-2*H*-бензо[*e*]тиопирано[1,2-*a*][1,4]тиазин-11-ия) **158** [116–118]. Обработка последних галогеноводородными кислотами приводит к соответствующим аллил-галогенидам **159** (Hal = Cl, Br). При действии на перхлораты **158** (R = H) боргидрида натрия образуются циклопропан-2-спиробензотиазин-3(2*H*)-оны **160**, облуче-

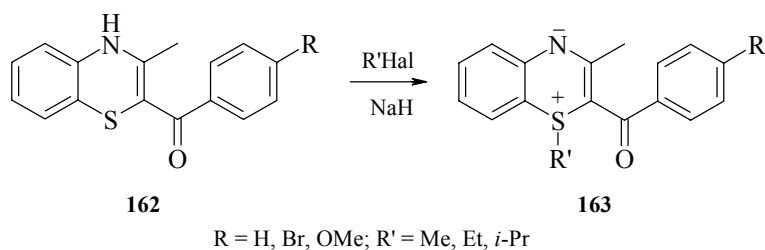
нием которых лампой накаливания при комнатной температуре в присутствии кислорода и каталитических количеств дифенилдиэтиленгликоля с высоким выходом синтезированы производные 1,2-диоксолана **161** (схема 53).

Схема 53



Обработкой 2-арилбензотиазин-4(1H)-онов **162** галоидными алкилами (R' = Me, Et, Me₂CH), а затем гидридом натрия, получены [119] мезоионные производные **163** (схема 54).

Схема 54



Литература

1. Brown C., Davidson R.M., *Adv. Heterocycl. Chem.* **1985** 38 135.
2. Santacroce C., Sica D., Nicolaus R.A., *Gazz. Chim. Ital.* **1968** 98 85.
3. Watanabe Masanori, Патент Японии 90 264 768; *Chem. Abstr.* **1991** 114 143434c.
4. Gupta R.R., Kumar R., Gautam R.K., *J. Heterocycl. Chem.* **1984** 21 1713.
5. Gupta R.R., Kalwania G.S., Kumar R., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984** 57 2343.
6. Gupta R.R., Kumar R., *Heterocycles* **1984** 22 (1) 87.
7. Gupta R.R., Gautam R.K., Kumar R., *Heterocycles* **1984** 22 (5) 1143.
8. Niemers E., Gruetzmänn R., Mardin M., *et al.*, Патент Германии 3 229 121; *Chem. Abstr.* **1984** 100 209852.
9. Gupta R.R., Kumar R., Gautam R.K., *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1985** 24 301.
10. Gupta R.R., Gautam R.K., *Pharmazie* **1985** 40 (3) 203; *Chem. Abstr.* **1985** 103 87828.
11. Gupta R.R., Kumar R., *Ann. Soc. Sci. Bruxelles* **1984** 92 (2–3) 145; *Chem. Abstr.* **1985** 103 122787c.
12. Alyea E.C., Malek A., *J. Heterocycl. Chem.* **1985** 22 1325.
13. Gupta R.R., Kumar R., Gautam R.K., *J. Fluorine Chem.* **1985** 28 381.
14. Gupta R.R., Kumar R., *Synth. Commun.* **1987** 17 (2) 229.
15. Ojha K.G., Adwani P., Mathur N., *Orient J. Chem.* **1991** 7 (3) 135; *Chem. Abstr.* **1992** 116 21010.
16. Gupta R.R., Rathore R.S., Jain M., Saraswat V., *Pharmazie* **1992** 47 (3) 229.
17. Rathore R.K., Rathore R.S., Gupta R.R., *Pharmazie* **1991** 46 (5) 354.
18. Gupta R.R., Rathore R.K., Gupta V., Rathore R.S., *Pharmazie* **1991** 46 (8) 602.
19. Mathur N., Adwani P., Ojha K.G., *Pharmazie* **1992** 47 (12) 944.
20. Adwani P., Mathur N., Gupta V., Ojha K.G., *Asian J. Chem.* **1993** 5 (2) 467; *Chem. Abstr.* **1994** 120 323432.
21. Rathore R.K., Gupta V., Jain M., Gupta R.R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1993** 32 (3) 370.
22. Bhatnagar D.D., Gupta K.K., Gupta V., *Heterocycl. Commun.* **1994** 1 (1) 77.
23. Rathore R.K., Saxena C., Gupta R.R., *Egypt. J. Chem.* **1993** 35 (6) 735; *Chem. Abstr.* **1995** 122 81310.
24. Hamadi M.Y., Gupta R., Gupta R.R., *J. Fluorine Chem.* **1999** 94 169.
25. Gupta R., Verma P.S., Gupta R.R., *Heterocycl. Commun.* **1998** 4 (5) 479.
26. Paul S., Gupta R., Loupy A., *et al.*, *Synth. Commun.* **2001** 31 (5) 711.
27. Trapani G., Latrofa A., Reho A., Liso G., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 (3) 721.
28. Sakoda V.M., Whittle R.R., Olofson R.A., *Tetrahedron Lett.* **1984** 25 (25) 2635.
29. Adwani P., Mathur N., Gupta V., Ojha K.G., *Pharmazie* **1991** 46 (12) 883.
30. Verma P.S., Gupta R., Sharma N., *et al.*, *Heterocycl. Commun.* **1999** 5 (1) 93.
31. Chaudhari B.R., Shinde D.B., Shingare M.S., *Pol. J. Chem.* **1996** 70 (10) 1250; *Chem. Abstr.* **1997** 126 47170.
32. Cabiddu S., Floris C., Melis S., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1986** 23 1815.
33. Gupta R.R., Gautam R.K., Kumar R., *J. Heterocycl. Chem.* **1987** 24 171.
34. Козьминых В.О., Игидов Н.М., Козьминых Е.Н., *ХТС* **2002** (3) 399.
35. Grandolini G., Perioli L., Ambrogio V., *Gazz. Chim. Ital.* **1997** 127 (8) 411.
36. Zhong Weihui, Zhang Yongmin, *Tetrahedron Lett.* **2001** 42 3125.

37. Henning R., Lerch U., Kaiser J., Патент Германии 3 347 173; *Chem. Abstr.* **1986** 104 88571.
38. Fujita M., Ota A., Ito S., *et al.*, *Synthesis* **1988** 599.
39. Патент Австрии 389 112; *Chem. Abstr.* **1990** 112 235330.
40. Патент Австрии 389 113; *Chem. Abstr.* **1990** 112 235331.
41. Fujita M., Ito S., Ota A., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1990** 33 1898.
42. Iwao J., Iso T., Kawashima Y., Патент Японии 88 104 969; *Chem. Abstr.* **1990** 112 7476.
43. Fujita M., Ito S., Suhara H., *et al.*, *Yakugaku Zasshi* **1991** 111 (1) 59; *Chem. Abstr.* **1991** 114 228857.
44. Yukimoto Y., Iwase M., Nagasaki M., Патент Японии 92 120 067; *Chem. Abstr.* **1992** 117 171463.
45. Fujimura K., Fujita M., Suhara H., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **1994** 2 (4) 235; *Chem. Abstr.* **1994** 121 133310.
46. Shirasawa E., Kageyama M., Патент Японии 95 133 225; *Chem. Abstr.* **1995** 123 123157.
47. Tomita K., Araya M., Патент Японии 96 319 237; *Chem. Abstr.* **1997** 126 126916.
48. Okami Y., Kawashima Y., Патент Японии 9 712 576; *Chem. Abstr.* **1997** 126 171612.
49. Kawashima Y., Ota A., Araki Y., Shii D., Патент Японии 97 100 418; *Chem. Abstr.* **1997** 127 34231.
50. Selvi S., Perumal P.T., *Synth. Commun.* **2001** 31 (14) 2199.
51. Takahashi M., Ohba M., *Heterocycles* **1995** 41 (10) 2263.
52. Babudri F., Florio S., Vitranì A., Di Nunno L., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1984** (8) 1899.
53. Miyakoshi T., Hishama H., Yoshida M., Патент Японии 97 124 626; *Chem. Abstr.* **1997** 127 34228.
54. Mustafa E.M., Takaoka A., Ishikawa N., *Heterocycles* **1986** 24 (3) 593.
55. Rao M.H., Reddy A.P.R., Veeranagaiah V., *Synth. Commun.* **1991** 21 (17) 1715.
56. Konishi H., Takishita M., Koketsu H., *et al.*, *Heterocycles* **1986** 24 (6) 1557.
57. Шиванюк А.Ф., Лозинский М.О., Калинин В.Н. и др., *ЖОрХ* **1990** 26 (6) 1345.
58. Неплюев В.М., Морозов И.С., Лозинский М.О., *Хим.-фарм. журн.* **1992** 26 (2) 38.
59. Шиванюк А.Ф., Лозинский М.О., *Укр. хим. журн.* **1996** 62 (7–8) 47.
60. Шиванюк А.Ф., Середя С.В., Лозинский М.О., *Укр. хим. журн.* **1992** 58 (8) 682.
61. Benz G., Fengler G., Meyer H., *et al.*, Патент Германии 3 426 564; *Chem. Abstr.* **1986** 105 60620.
62. Zhong W., Chen X., Zhang Y., *Heteroatom Chem.* **2001** 12 (3) 156.
63. Combs D.W., Rampulla M.S., Demers J.P., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1992** 35 (1) 172.
64. Matsuoka H., Ohi N., Mihara M., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1997** 40 (1) 105.
65. Lopez S.E., Charris J., Urdaneta N., Lobo G., *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998** 143 53.
66. Высоков В.И., Чарушин В.Н., Чупахин О.Н., Пашкевич Т.К., *ЖОрХ* **1998** 34 (3) 455.
67. Vysokov V.I., Charushin V.N., Afanasyeva G.B., Chupakhin O.N., *Mendeleev Commun.* **1993** (4) 159.

68. Culbertson T.P., *J. Heterocycl. Chem.* **1991** 28 (7) 1701.
69. Cecchetti V., Fravolini A., Schiaffella F., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1992** 29 375.
70. Cecchetti V., Fravolini A., Schiaffella F., *Synth. Commun.* **1991** 21 (22) 2301.
71. Cecchetti V., Fravolini A., Fringuelli R., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1987** 30 465.
72. Jpn. Patent 85 208 987; *Chem. Abstr.* **1986** 104 207290.
73. Gerasyuto A.I., Zlotin S.G., Semenov V.V., *Synthesis* **2001** (2) 300.
74. Matschiner H., Biering H., Schilling H., *et al.*, Патент Германии 220 345; *Chem. Abstr.* **1986** 104 88572.
75. Manrao M.R., Kanta C., Kalsi P.S., *J. Indian Counc. Chem.* **1994** 10 (2) 23.
76. Campiani G., Nacci V., Garofalo A., *et al.*, *Biomed. Chem. Lett.* **1992** 2 1193.
77. Nacci V., Campiani G., Garofalo A., *et al.*, *Synth. Commun.* **1990** 20 3019.
78. Nacci V., Campiani G., Garofalo A., *J. Heterocycl. Chem.* **1990** 27 1329.
79. Campiani G., Garofalo A., Fiorini I., *et al.*, *Biomed. Chem. Lett.* **1994** 4 1235.
80. Campiani G., Garofalo A., Fiorini I., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1995** 38 4393.
81. Corelli F., Manetti F., Tafi A., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1997** 40 125.
82. Sanchez I., Pujol M.D., *Tetrahedron* **1999** 55 (17) 5593.
83. Florio S., Capriati V., Colli G., *Tetrahedron* **1997** 53 (16) 5839.
84. Singh H., Singh D.J., Kumar S., *Indian J. Chem., Sect. B* **1992** 31 (4) 217.
85. Owen T.C., Doad G.J.S., *J. Chem. Res. Synop.* **1990** (11) 362.
86. Erker T., Bartsch H., *Liebigs Ann. Chem.* **1992** (4) 403.
87. Ookubo S., Ookuma T., Ito N., Патент Японии 9 641 042; *Chem. Abstr.* **1996** 124 343321.
88. Chihara Y., Setoguchi S., Yaoka O., PCT Int Appl. WO 8 403 700; *Chem. Abstr.* **1985** 103 54090.
89. Kajino M., Mizuno K., Tawada H., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1991** 39 (11) 2888.
90. Jasserand D., Floc H.F., White R., Патент Германии 4 037 427; *Chem. Abstr.* **1992** 117 90326.
91. Aotsuka T., Hosono H., Kurihara T., *et al.*, Eur. Appl. EP 492 667; *Chem. Abstr.* **1992** 117 151006.
92. Rai D., Gupta V., Gupta R.R., *Heterocycl. Commun.* **1996** 2 (3) 273.
93. Hogale M., Uthale A., *Proc. Indian Acad. Sci.* **1990** 102 (4) 535; *Chem. Abstr.* **1991** 114 101880.
94. Babudri F., Florio S., Zuccaro L., *et al.*, *Tetrahedron* **1985** 41 (3) 569.
95. Kawashima Y., Ota A., Mibu H., PCT Int. Appl. WO 9 405 647; *Chem. Abstr.* **1994** 121 108814.
96. Kawashima Y., Ota A., Mibu H., Патент Японии 9 473 033; *Chem. Abstr.* **1994** 121 83354.
97. Kawashima Y., Ota A., Mibu H., Matsubayashi K., PCT Int. Appl. WO 9 513 269; *Chem. Abstr.* **1995** 123 198818.
98. Kawashima Y., Ota A., Morikawa Y., Mibu H., Eur. Appl. EP 657444; *Chem. Abstr.* **1995** 123 169638.
99. Патент Японии 83 180 476; *Chem. Abstr.* **1984** 100 85732.
100. Патент Японии 8 572 876; *Chem. Abstr.* **1985** 103 178283.
101. Maki Y., Sako M., Mitsumori N., *et al.*, Патент США 4 490 292; *Chem. Abstr.* **1985** 102 132086.
102. Патент Японии 8 572 875; *Chem. Abstr.* **1985** 103 142032.
103. Armenise D., Trapani G., Arrivo V., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **2000** 37 1611.

104. Sugiyama K., Yamashita M., Takamatsu M., *Chem. Pharm. Bull.* **1984** 32 (4) 1593;
Chem. Abstr. **1985** 102 6368.
105. Kuroki M., Ayabe S., Nishiyama H., Miyakoshi T., Патент Японии 98 130 274;
Chem. Abstr. **1998** 129 41139.
106. Kuroki M., Ayabe S., Nishiyama H., Miyakoshi T., Патент Японии 98 130 273;
Chem. Abstr. **1998** 129 41138.
107. Macchiarulo A., Costantino G., Fringuelli D., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem.* **2002** 10 (11) 3415.
108. Shridhar D.R., Jogibhukta M., Vishwakarma L.C., *Indian J. Chem., Sect. B* **1984** 23 445.
109. Shridhar D.R., Jogibhukta M., Joshi P.P., *et al.*, Патент Индии 153 687;
Chem. Abstr. **1985** 103 178269.
110. Grandolini G., Tiralti M.C., Rossi C., *et al.*, *Farmaco, Ed. Sci.* **1987** 42 (1) 43.
111. Ambrogi V., Grandolini G., Perioli L., *et al.*, *Eur. J. Med. Chem.* **1991** 26 (8) 835.
112. Armenise D., Trapani G., Arrivo V., Morlacchi F., *Farmaco Ed. Sci.* **1991** 46 (9) 1023.
113. Chorvat R.J., Radak S.E., Desai B.N., *J. Org. Chem.* **1987** 52 1366.
114. Musser J.H., Lewis S.C., Bender R.H.W., *Heterocycles* **1990** 31 (8) 1393.
115. Perioli L., Ambrogi V., Grandolini G., *et al.*, *Farmaco, Ed. Sci.* **1994** 49 (4) 245.
116. Kataoka T., Nakamura Y., Matsumoto H., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997** (3) 309.
117. Kataoka T., Iwama T., Matsumoto H., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1998** 46 (1) 148.
118. Iwama T., Matsumoto H., Ito T., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1998** 46 (6) 913.
119. Iskander G.M., El Khawad I., Zahran H.B., *J. Prakt. Chem.* **1989** 331 (1) 82.

Циклоконденсации 1,3-дикарбонильных соединений гетероциклического ряда и их производных в синтезе кислород-, азот- и серусодержащих гетероциклов

Лозинский М.О., Шелякин В.В.

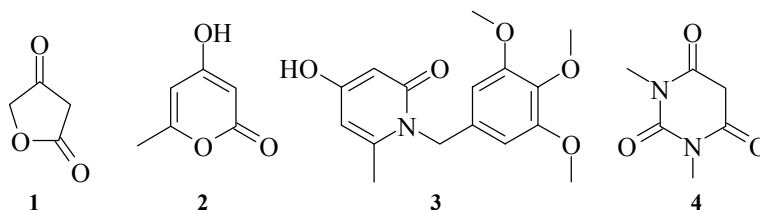
Институт органической химии НАН Украины, Киев

Введение

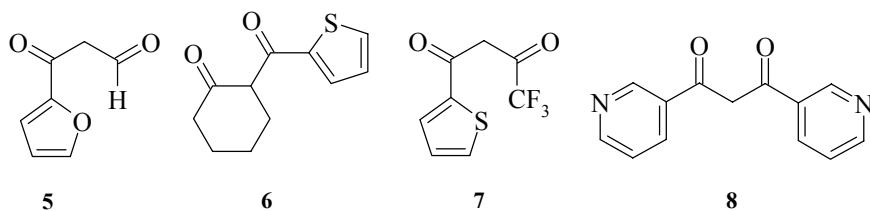
Одной из перспективных и интенсивно развивающихся областей химии гетероциклических соединений в последние годы является изучение активированных СН-кислот и реакций циклоконденсации на их основе. Развитие этого направления обусловлено стремлением расширить границы применения активированных СН-кислот для синтеза различных типов гетероциклов, с целью создания новых синтонов для фармацевтической, комбинаторной химии и химии биологически активных соединений [1–4].

В данном обзоре мы рассматриваем реакции циклоконденсации 1,3-дикарбонильных соединений гетероциклического ряда и их производных в синтезе функционально замещенных фуранов, азолов, азинов и их конденсированных аналогов. В основе классификации лежат реакции конденсации, протекающие по 1,3-дикарбонильному фрагменту (в том числе и в его скрытой форме). К группе гетероциклических 1,3-дикарбонильных соединений мы относим гетероциклы, молекулы которых содержат 1,3-дикарбонильную функцию в различных ее вариациях, включая 1,3-диальдегиды, β -кетоальдегиды, 1,3-дикетоны, 1,3-альдегидо и кетокислоты, имеющие в своей структуре аннелированный гетероциклический фрагмент. Рассматриваемые соединения, классифицированы по пространственному расположению 1,3-дикарбонильной функции и представлены структурами следующих типов:

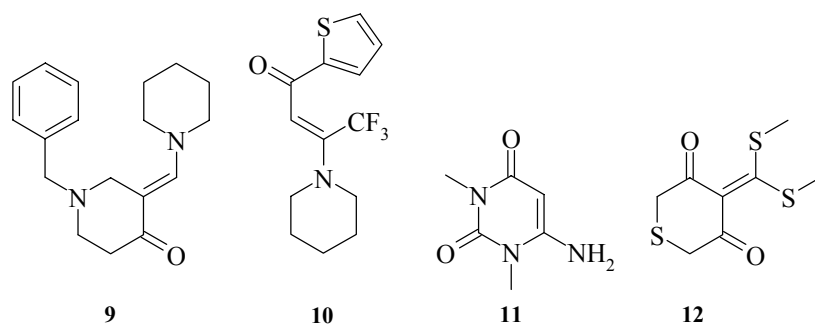
1. Группа соединений, в которых 1,3-дикарбонильная группировка является фрагментом гетероцикла – тетрагидро-2,4-фурандион **1**, 4-гидрокси-6-метил-2H-пирон **2**, 4-гидрокси-6-метил-1-(3,4,5-триметоксибензил)-1,2-дигидропиридон-2 **3**, 1,3-диметилбарбитуровая кислота **4**.



2. Группа соединений, в которых 1,3-дикарбонильная функция является заместителем в гетероцикле – 3-(2-фурил)-3-оксопропаналь **5**, (2-теноил)-1-циклогексанон **6**, 4,4,4-трифтор-1-(2-тиенил)-1,3-бутандион **7**, 1,3-ди(3-пиридил)-пропандион **8**.



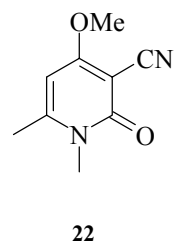
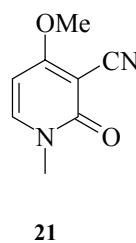
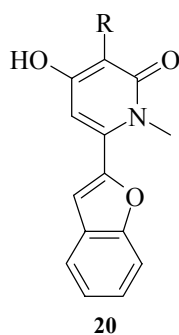
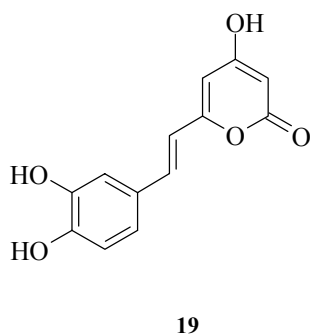
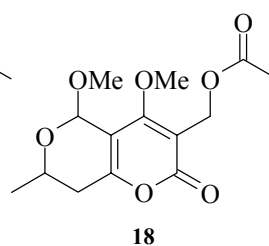
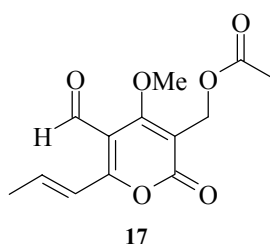
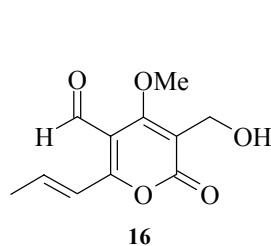
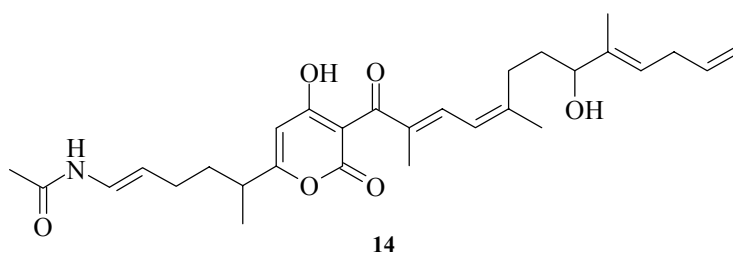
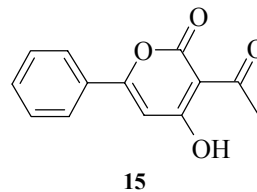
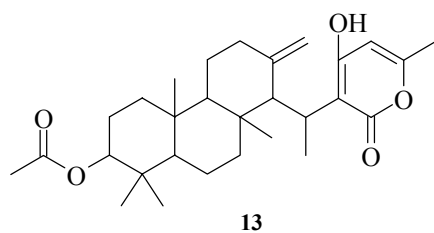
3. Синтоны, полученные на основе 1,3-дикарбонильных соединений – енаминокетоны **9**, **10**, енаминон **11**, кетен-S,S-ацетали **12** и другие подобные производные.



Природные и синтетические аналоги, содержащие 1,3-дикарбонильную функцию

Как показывают результаты поиска, проведенного по двум известным мировым базам данных биологически активных соединений (*Derwent World Drug Index* и *World Drug Alert*), структурный фрагмент 1,3-дикарбонильных соединений гетероциклического ряда входит в состав более 300 различных продуктов природного происхождения и их синтетических аналогов [1]. Так, производные 4-гидрокси-2H-пирона проявляют следующие виды активности: антибиотическую (асозонапирон **13**, кораллопиронин **14**); цитотоксическую (погопирон **15**); противоопухолевую (мультифорисин **16**, дигидромультифорисин **17**, мультифорисин **18**); антиоксидантную (гиспидин **19**).

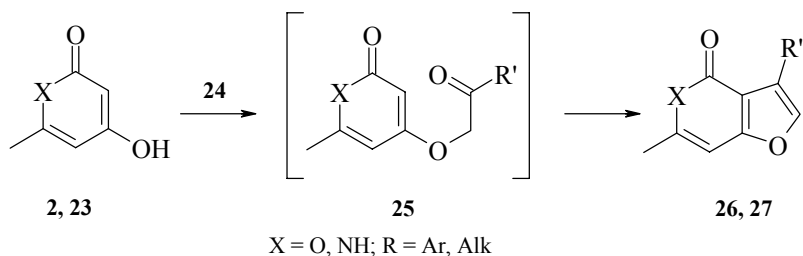
Азотсодержащие аналоги 2H-пиронов – пиридоны, имеющие в своем строении фрагмент бензофурана **20**, известны как потенциальные антагонисты триглицеридов. Замещенные в ядре пиридоны также являются ингибиторами образования тромбов в кровеносных сосудах и потенциальными средствами для лечения болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и синдрома Паркинсона. Пиридиновые алкалоиды ризицин **21** и диметилрицинин **22** предложены как стимуляторы центральной нервной системы.



Образование фуранового кольца

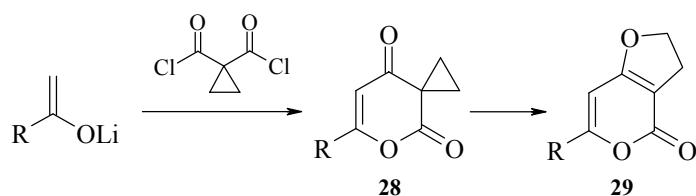
Конденсированные производные фурана **26**, **27** могут быть получены О-алкилированием 4-гидрокси-6-метил-2H-пирона **2** и его азааналога **23** замещенными α-галогенкетонами **24** через катализируемую кислотами стадию циклизации промежуточных соединений **25** [5–7] (схема 1).

Схема 1



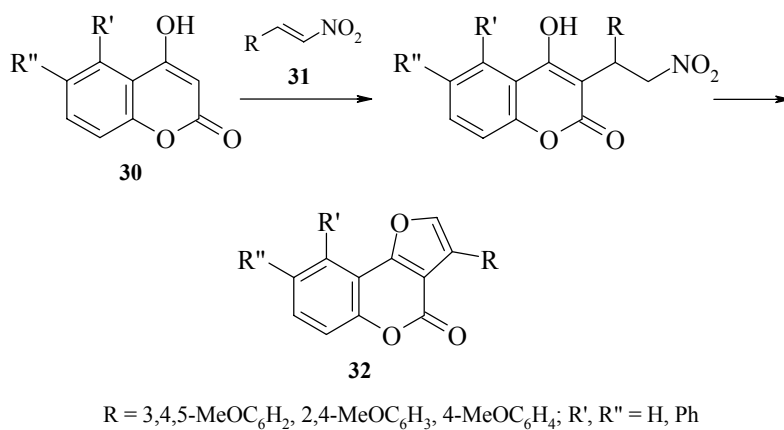
Синтез конденсированных дигидропроизводных **29** можно осуществить через стадию перегруппировки спиро(циклопропан-пирандиона) **28** [8, 9] (схема 2).

Схема 2



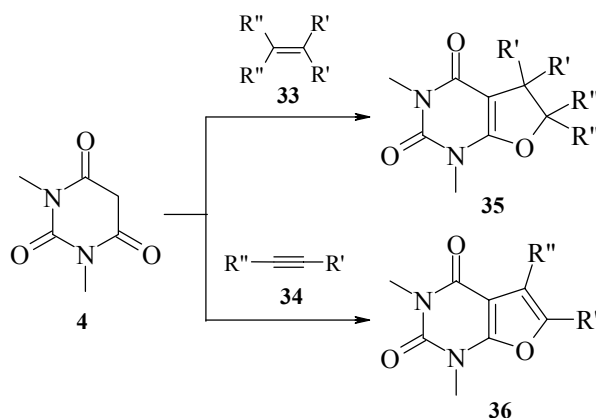
В последнее время для синтеза функционально замещенных 3-арилфуто[3,2-с]-кумаринов **32** используют реакции, основанные на циклоприсоединении *n*-нитростирола **31** к замещенным 4-гидроксикумаринам **30**. Образование 4*H*-футо[3,2-с]-кумариновой системы происходит в присутствии морфолина при непродолжительном нагревании исходных реагентов [10] (схема 3).

Схема 3



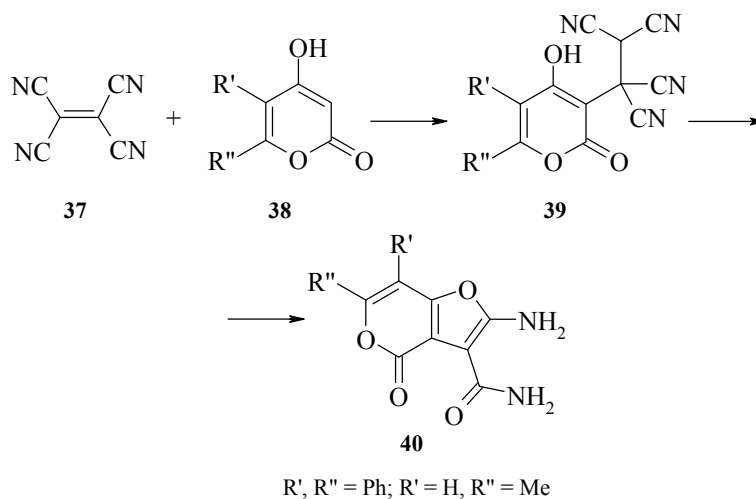
Среди других подходов для построения аннелированного фуранового цикла отметим реакции циклоприсоединения коммерчески доступной 1,3-диметилбарбитуровой кислоты **4** к производным этиленового и ацетиленового ряда **33**, **34**, приводящие к дигидрофуропиримидиндионам **35** и фуропиримидиндионам **36** соответственно [11] (схема 4).

Схема 4



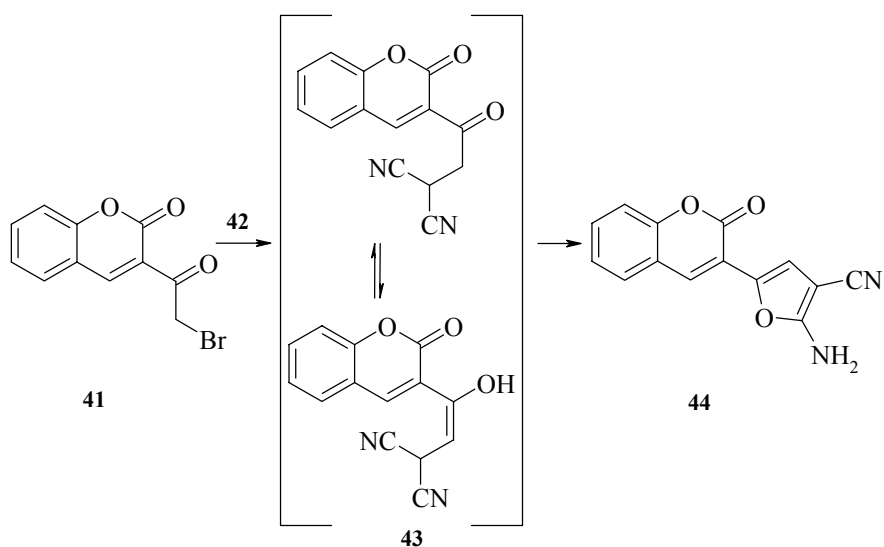
В синтезе аннелированных фуранов также используются производные этиленового ряда, активированные электроноакцепторными заместителями. Так, описан способ построения фуранового цикла реакцией тетрацианоэтилена **37** с замещенными 4-гидрокси-2-пиронами **38**, протекающий через стадию образования стабильных аддуктов Михаэля **39**, которые при действии оснований превращаются в фуропираны **40** [12, 13] (схема 5).

Схема 5



Интересным примером построения фуранового цикла является конденсация 3-бромацетилкумарина **41** с натриевой солью малононитрила $(\text{NC})_2\text{CH}^-\text{Na}^+$ **42**, протекающая через стадию аддукта **43** и приводящая к соединению **44** [14] (схема 6).

Схема 6

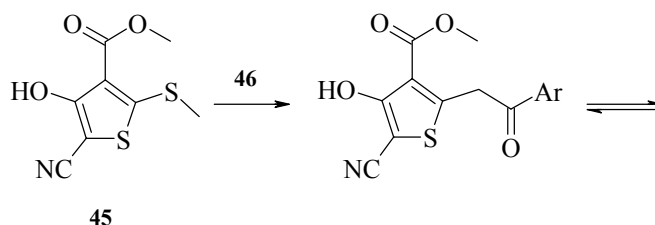


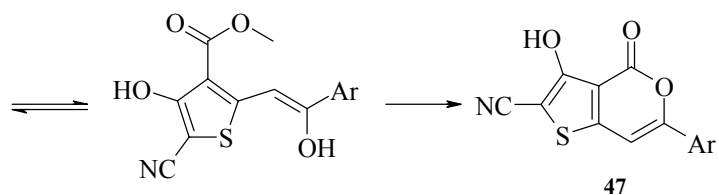
Образование тиюфенового кольца

В отличие от производных фурана синтезы, приводящие к образованию тиюфенового цикла, представлены единичными примерами.

Авторами [15] предложен оригинальный и простой подход к синтезу замещенных 6-арил-4*H*-тиено[3,2-*c*]пиран-4-онов **47** основанный на реакции циклоконденсации тиюфена **45** с ацетофенонами ArCOCH_3 **46** [15] (схема 7).

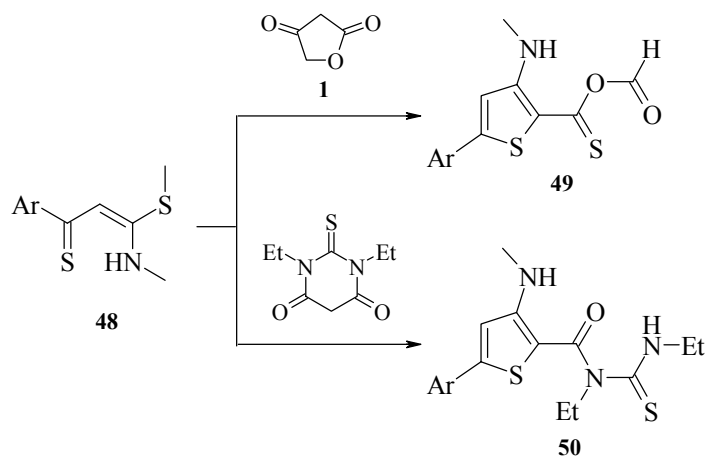
Схема 7





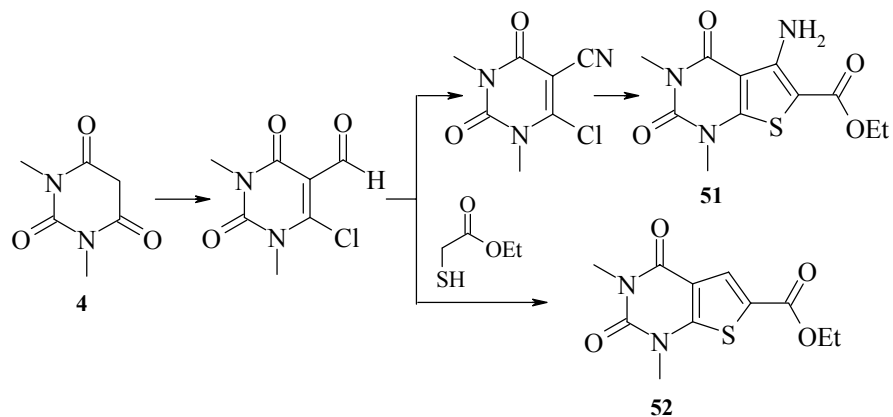
Замещенные тиофены **49** и **50** могут быть получены в результате реакции S,N-кетенацеталей **48** с тетроновой кислотой **1** и 1,3-диэтил-2-тиобарбитуровой кислотой. Образование замещенных тиофенов происходит в результате раскрытия гетероцикла СН-кислот [16] (схема 8).

Схема 8



Особого внимания заслуживают методы синтеза конденсированных тиофенов **51**, **52** полученных на основе производных 1,3-дикарбонильных соединений гетероциклического ряда, например, с участием кислоты **4** [17] (схема 9).

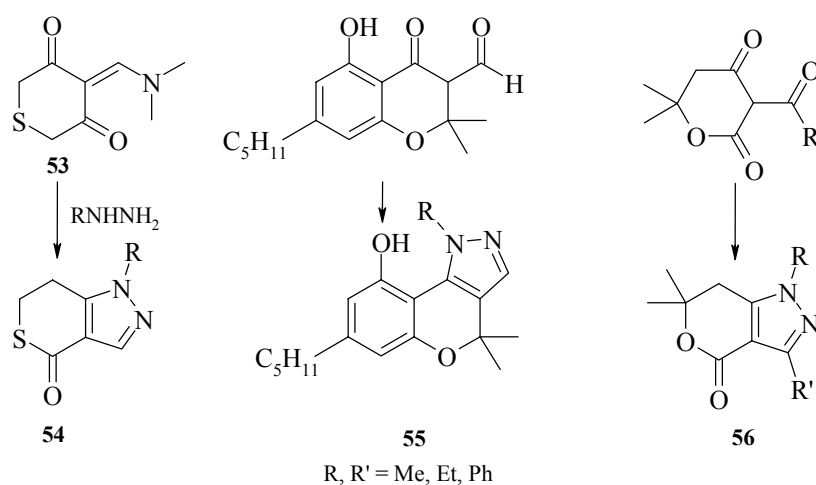
Схема 9



Образование пиразольного кольца

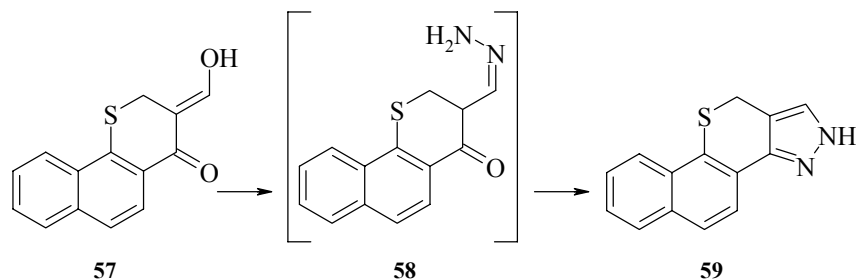
Аннелированные с пиразолом гетероциклы обладают различного рода биологической активностью. Наиболее удобным в препаративном отношении синтезом конденсированных пиразолов является конденсация "семициклических" 1,3-дикарбонильных соединений и их производных с замещенными гидразинами. Так, реакция 4-(диметиламинометилентетрагидротиипиран-3,5-диона **53** с гидразинами при кипячении в этаноле приводит к образованию тиипирано[3,4-*d*]пиразол-4-онов **54** [18]. Аналогично были получены бензопирано[3,4-*d*]пиразолы **55**, пирано[3,4-*d*]пиразол-4-оны **56** [18–20] (схема 10).

Схема 10



Аналогично реагируют с гидразинами конденсированные β-кетоальдегиды. Взаимодействие гидроксиметилкетона **57** с гидразином (схема 11) происходит вероятно по гидроксиметиленовой группе через интермедиат **58**, последующая внутримолекулярная конденсация которого приводит к образованию тетрациклической системы нафто[1,2:6,7]тиопирано[4,3-*c*]пиразола **59** [21].

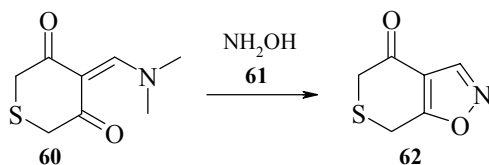
Схема 11



Образование изоксазольного кольца

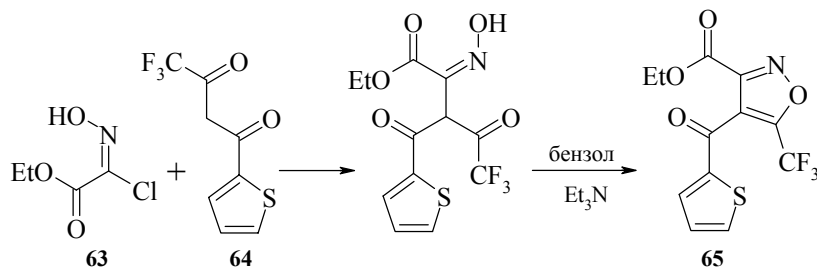
Аннелированные с гетероциклами изоксазолы синтезируют часто подобно их пиразольным аналогам. Реакция енамина **60** с гидроксиламином **61** приводит к образованию тиопирано[4,3-*d*]изоксазол-4-она **62** [18] (схема 12).

Схема 12



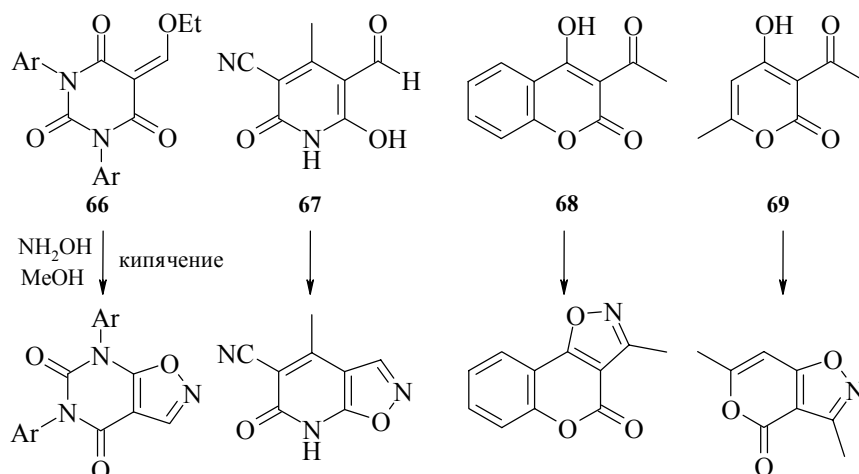
Реакция хлороксида **63** с теноилтрифторацетоном **64** при кипячении в бензоле в присутствии избытка триэтиламина приводит к образованию трифторзамещенных изоксазолов **65** [22] (схема 13).

Схема 13



Среди других подходов к построению цикла изоксазола следует отметить реакции алкоксиметиленпроизводных барбитуровой кислоты **66**, альдегидов **67** и кетонов гетероциклического ряда **68**, **69** с гидроксиламином [23–25] (схема 14).

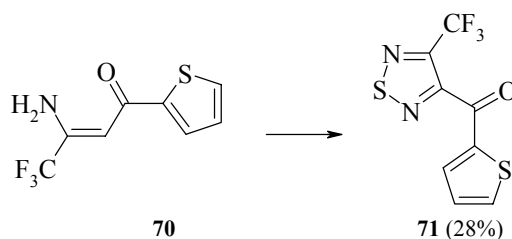
Схема 14



Образование тиадиазольного цикла

Единственным примером построения фрагмента 1,2,5-тиадиазола является циклизация енамина **70** в толуоле при 100°C [26] (схема 15).

Схема 15

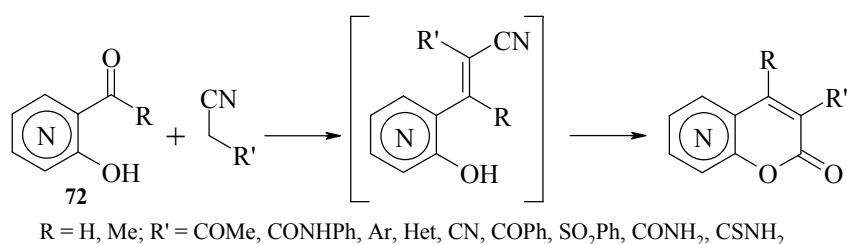


Образование цикла 2H-пирона

Существуют шесть основных подходов к построению 2H-пиридинового цикла, которые используются и в синтезе аннелированных 2H-пиранов.

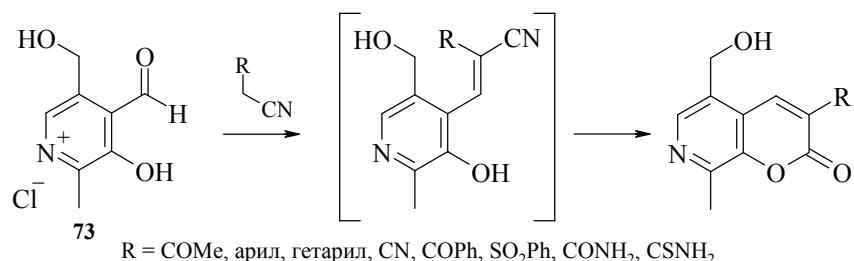
1. Циклизация гидроксильных альдегидов или -кетонных рядов азидов **72** с метилена-активными соединениями (вариант реакции Кневенагеля) [27, 28] (схема 16).

Схема 16



Следует отметить реакции пиридоксала **73** с замещенными ацетонитрилами (схема 17), эфирами арилуксусной кислоты, эфирами аминоксусной кислоты. В большинстве случаев циклизация образующихся аддуктов приводит к пирано-[2,3-с]пиридинам [28, 29].

Схема 17



2. В синтезе производных нафто[1,2-*b*]пиран-2-онов, пирано [3,2-*c*]хинолин-2-онов, пирано[3,2-*c*][1]бензопиран-2-онов, пирано[3,2-*c*][1]бензопиран-2,5-дионон, пирано[3,2-*c*]хинолин-2,5-дионон [30–34] применяется взаимодействие 3-алкокси- и 3-анилинометилен-2,4-дионон ряда пирана **74** ($X = O$) [30] (схема 18), замещенных барбитуровых кислот **75** [35] (схема 19), кумаринов **76** ($X = O$) [34] и 4-гидроксихинолин-2-онов **76** ($X = NH, NMe$) [31, 36] (схема 20) с метилен-активными нитрилами. Реакция протекает в присутствии *трет*-бутилата калия или триэтиламина в ДМФА при непродолжительном кипячении исходных реагентов. Выходы конденсированных 2*H*-пиранов колеблются от 28% до 93%.

Схема 18

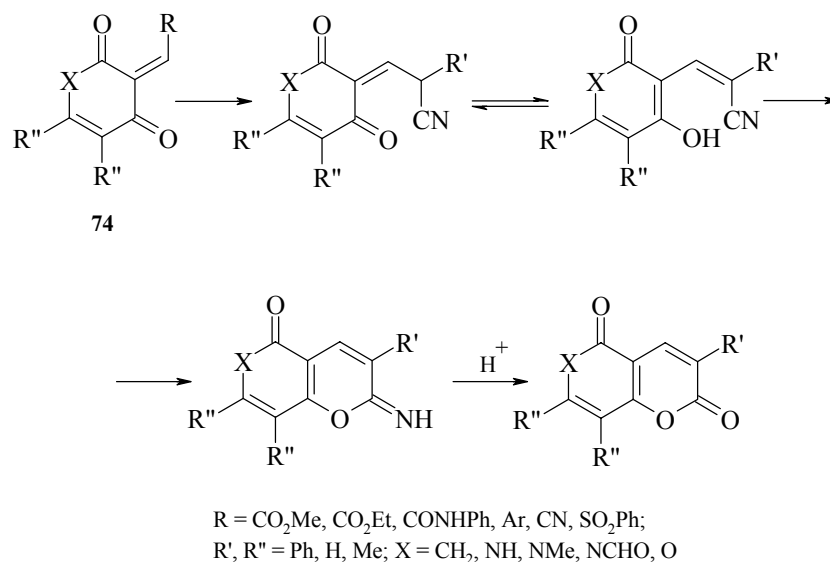


Схема 19

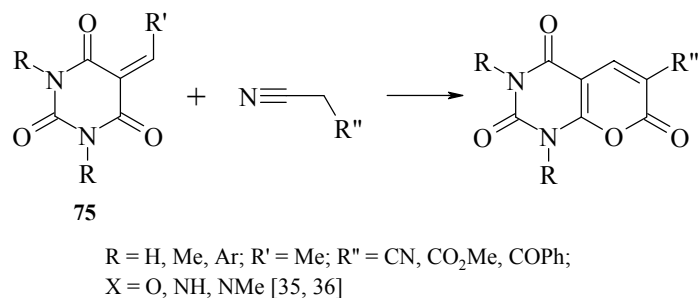
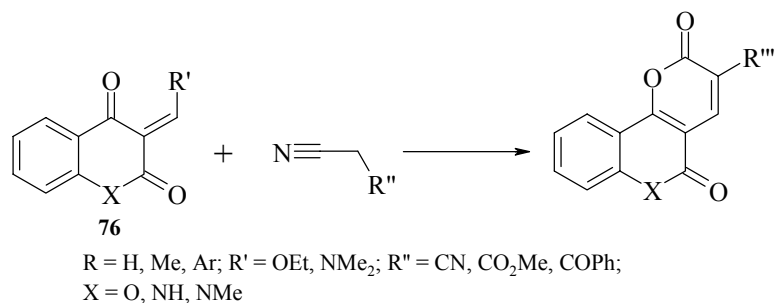
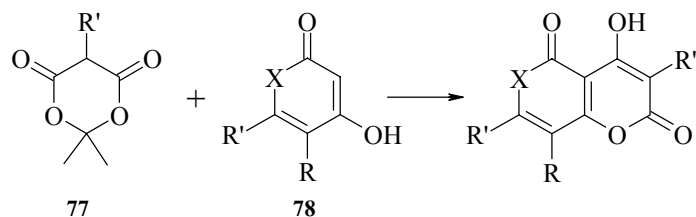


Схема 20



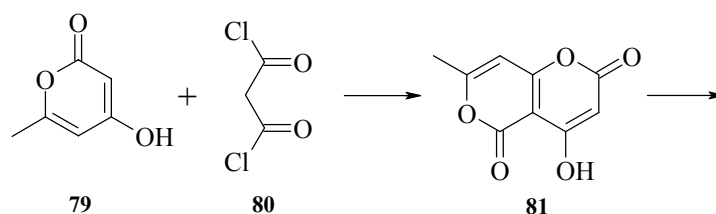
3. Конденсации по типу реакций Кневенагеля–Дебнера и Перкина малоновой кислоты или ее эфиров, в том числе циклических типа **77** [37] с 1,3-дикарбонильными соединениями гетероциклического ряда **78** (схема 21).

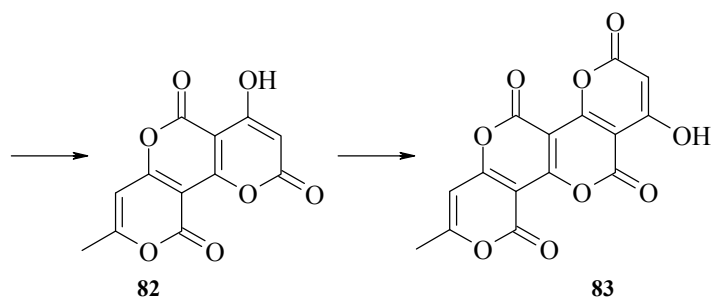
Схема 21



Несомненный интерес представляют методы синтеза соединений, молекулы которых содержат от трех до шести аннелированных 2*H*-пионовых циклов, как в структурном фрагменте природных поли-β-кетидов [38]. Конденсацией 6-алкил-4-гидрокси-2*H*-пионов **79** с малонилдихлоридом **80** либо с кислотой Мелдрума могут быть получены 4-гидрокси-2,5-диоксопиранопираны **81**, которые в результате реакции с малонилдихлоридом превращаются в трициклический пирон **82**. Последующая реакция **82** приводит к образованию тетрацикла **83** (схема 22) [39–43].

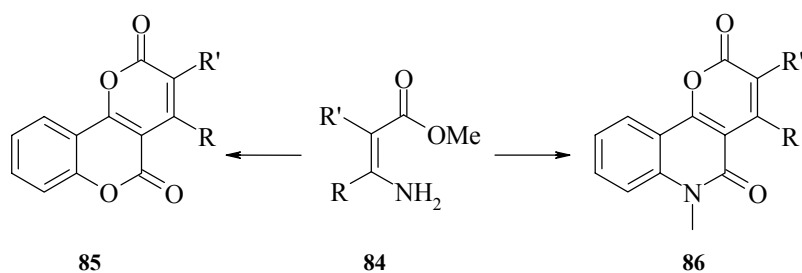
Схема 22





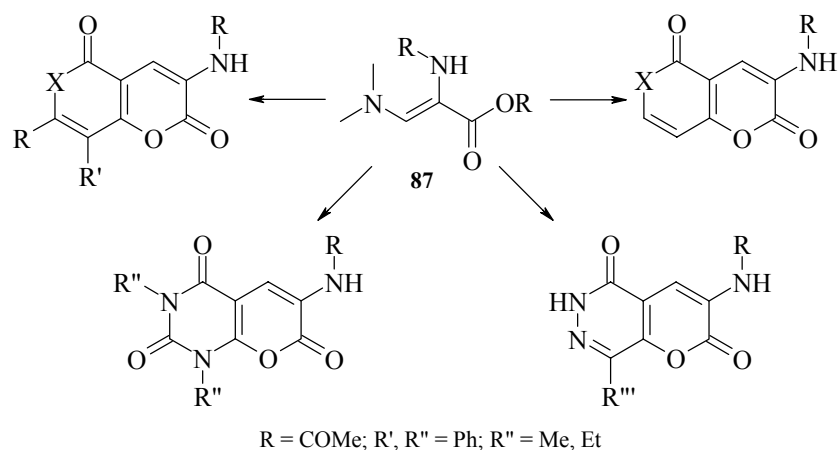
4. Реакции соединений, имеющих скрытую форму 1,3-дикарбонильного соединения. Например, из енаминов типа **84** получены пиранокумарины **85** и пиранохинолоны **86** [44–46] (схема 23). Вместо енаминов можно использовать алкоксиметилмалоновые и циануксусные кислоты [47].

Схема 23



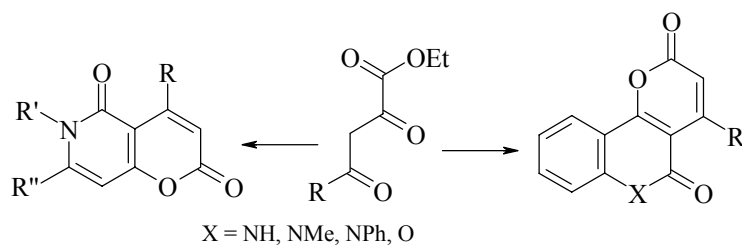
5. Синтезы на основе эфиров 2-ацетиламино-3-диметиламиноакриловой кислоты **87** и ее производных [48–50] (схема 24).

Схема 24



6. Реакции алифатических или алициклических β -дикарбонильных соединений с 1,3-дикарбонильными соединениями гетероциклического ряда [51, 52] (схема 25).

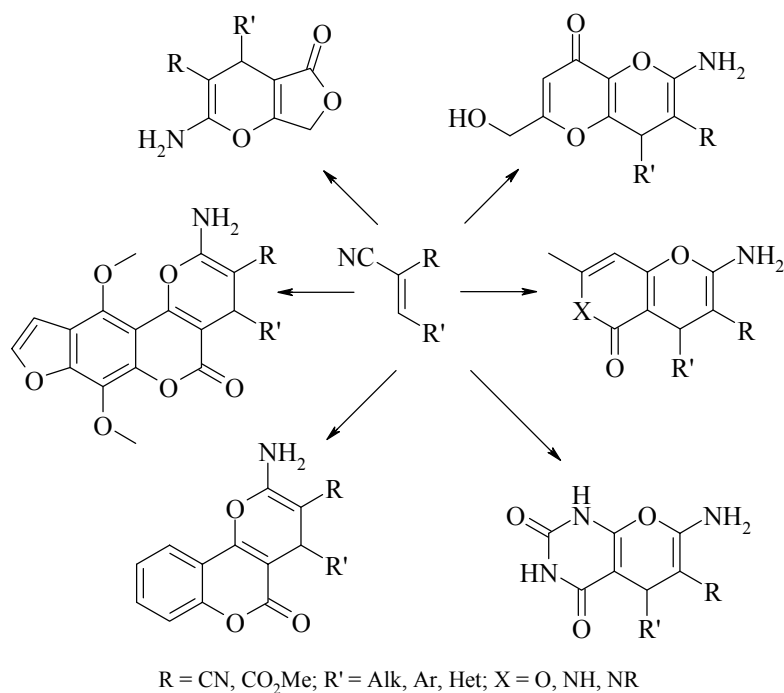
Схема 25



Образование 4H-пиранового фрагмента

Один из наиболее часто цитируемых в литературе способов построения 4H-пиранового цикла основан на реакциях α,β -непредельных нитрилов и эфиров с 1,3-дикарбонильными соединениями, он позволяет получать 4H-пираны как с β -енаминитрильной, так и с β -енаминоэфирной функцией [53–60] (схема 26).

Схема 26

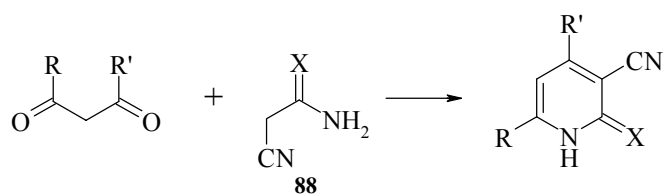


Образование пиридинового кольца

а. Синтез производных пиридина

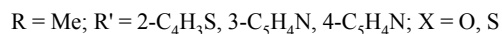
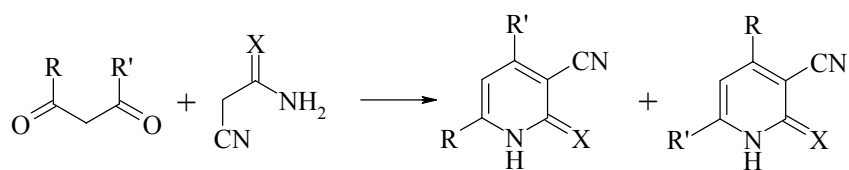
Наиболее широко для получения производных пиридина используют конденсации 1,3-дикарбонильных соединений с 2-циано(тио, селено)ацетамидами **88** [61–63] (схема 27). В реакцию вводят также 1,3-диальдегиды, 1,3-альдегидокетоны и несимметричные 1,3-дикетоны. Реакции цианотиоацетамида **88** ($X = S$) с симметричными 1,3-дикетонами протекают в присутствии основных катализаторов и приводят к 4,6-дизамещенным 3-циано-2(1*H*)-пиридинтионам с высокими выходами.

Схема 27



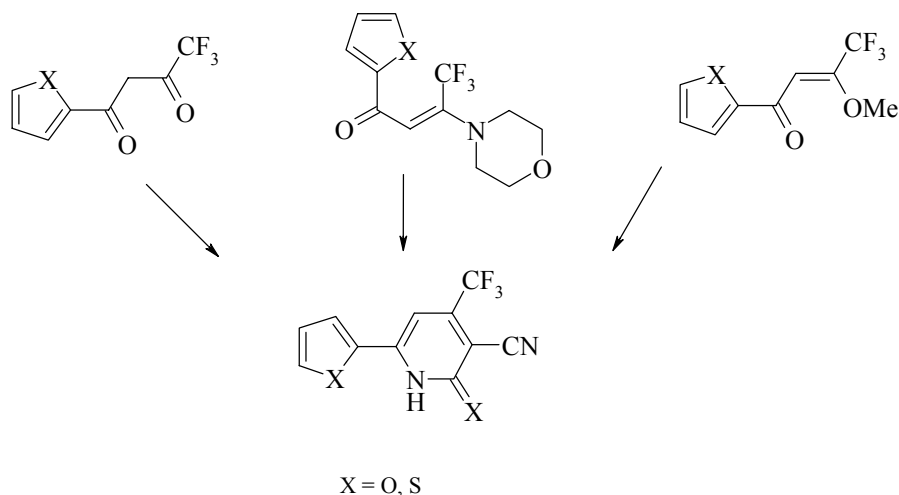
Циклизации с участием несимметричных 1,3-дикарбонильных соединений с цианотиоацетамидом в ряде случаев протекают неоднозначно. Ранее было показано, что взаимодействие 2-теноилацетона, 1-(3-пиридил)- и 1-(4-пиридил)-1,3-бутандионов с цианотиоацетамидом приводит к смеси соответствующих 2-(1*H*)-пиридинтионов [64–68] (схема 28).

Схема 28



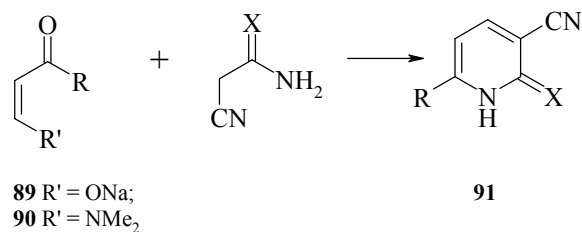
Образование только одного из возможных изомеров возможно, если имеющиеся в молекуле исходного 1,3-дикарбонильного соединения заместители резко отличаются между собой по полярности, электронодонорным либо электроноакцепторным свойствам. Так, например, получены 6-(тиенил-2)-4-трифторметил-2-(1*H*)-пиридон и -пиридинтион [69, 70] (схема 29).

Схема 29



Натриевые соли α -оксиметилкетонов **89** и соответствующих β -енаминокетонов **90** региоселективно реагируют с цианоацетамидом и -тиоацетамидом, давая исключительно 6-гетарил-3-циано-2(1*H*)-пиридоны и -тионы **91** [71–75] (схема 30).

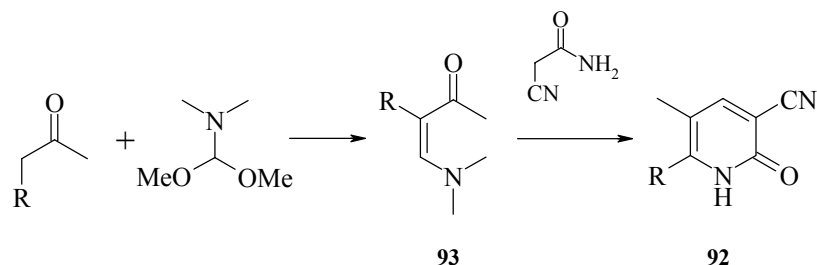
Схема 30



R = 2-C₄H₃S, 3-C₄H₃S, 3-C₅H₄N, 4-C₅H₄N, 2-C₄H₃O; X = O, S

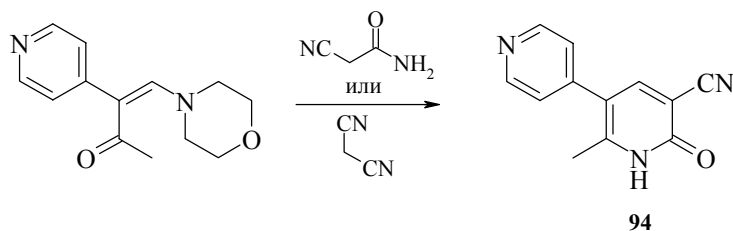
β -Енаминокетоны также могут быть использованы в синтезе 5,6-дизамещенных-3-циано-2(1*H*)-пиридонов. Так, 5-арил(гетарил)-6-метил-3-циано-2(1*H*)-пиридоны **92**, обладающие кардиотонической активностью, получены конденсацией 1-арил(гетарил)-1-ацетил-2-диметиламиноэтиленов **93** с цианоацетамидом (схема 31). Исходные соединения получают взаимодействием β -арилкетонов с диметилацеталем диметилформамида [76].

Схема 31



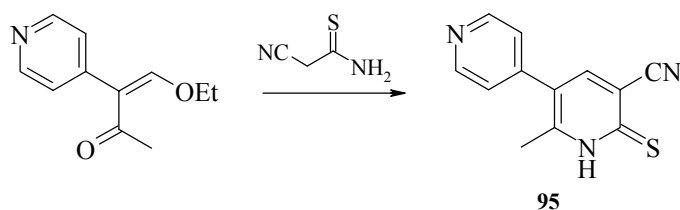
Подобный тип превращений использован в синтезе известного кардиотонического препарата милринона **94** из 4-(морфолино)-3-(4-пиридил)бутен-2-она и малонитрила либо цианоацетамида в качестве СН-кислотного компонента [77] (схема 32).

Схема 32

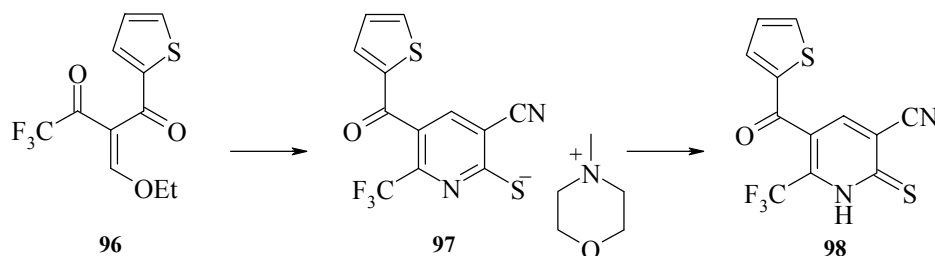


Серусодержащий аналог **95** препарата милринон получен конденсацией 3-(4-пиридил)-4-этоксипутен-2-она с цианотиоацетамидом [78] (схема 33).

Схема 33



Недавно описана реакция этоксиметил(еноил)трифторацетона **96** с цианотиоацетамидом в присутствии двойного количества N-метилморфолина, приводящая к 5-(2-еноил)-6-трифторметил-3-цианопиридин-2-тиолу N-метилморфолина **97**, подкислением которого получен тион **98** [79] (схема 34).

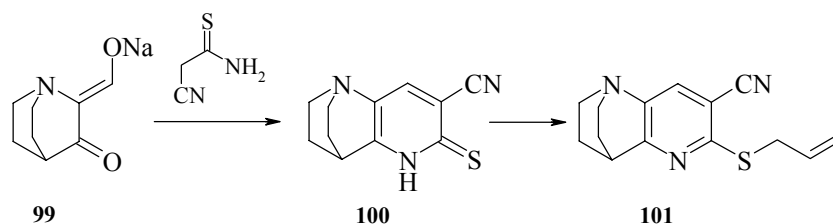


Для получения производных пиридина и 1,4-дигидропиридина широко используют также многочисленные 1,3-дикарбонильные соединения и такие производные циануксусной кислоты, как алкил-, арил-, гетарилметилениацетиоацетамиды. Синтез других производных пиридинового ряда с участием производных циануксусной кислоты более подробно рассмотрен в обзорах Литвинова В.П. и соавторов [62, 63].

б. Синтезы конденсированных пиридинов

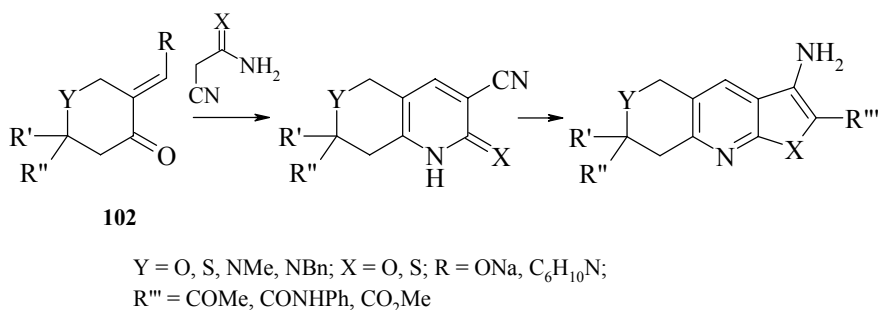
В основе синтеза конденсированных пиридинов лежат реакции различных гетероциклических карбонильных соединений и их аналогов (эфиров, кетонов, амидов, енаминов) с бифункциональными синтонами. К последним относятся циануксусная кислота и ее производные [63]. При этом в зависимости от расположения карбонильной группы в исходном реагенте открывается путь к синтезу многочисленных бициклических систем [63].

Рассмотрен простой подход к синтезу трициклического тиона **99** и соответствующего аллилтиозамещенного **100**, основанный на реакции натриевой соли 2-формилхиноклидона **101** и тиоацетамидом, протекающей в мягких условиях при кислотном катализе [80] (схема 35).



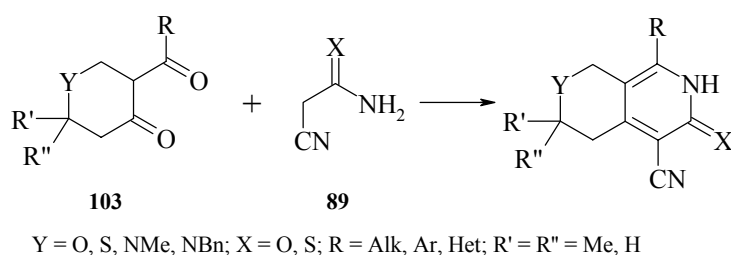
Аналогично в реакции циклизации вступают натриевые соли циклических β -кетоальдегидов и их енамины **102** [62, 63] (схема 36). Как нами установлено, выходы целевых бициклических систем из енаминов выше, чем из натриевых солей β -кетоальдегидов [81].

Схема 36



Взаимодействие циклических diketонов **103** с цианоацетамидом и цианотиоацетамидом **89** протекает однозначно и приводит к производным 3-оксо(тио)пирано[3,4-*c*]пиридинов, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолинов, 2,7-нафтиридинов [82–87] (схема 37).

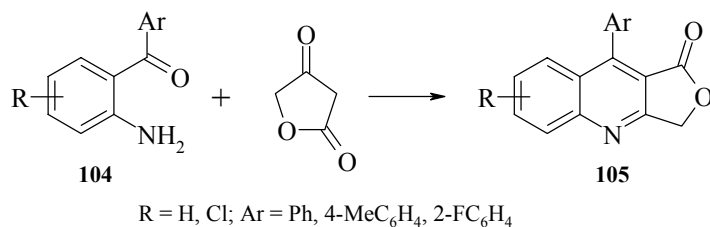
Схема 37



Наличие вицинальных функциональных групп – меркапто- и нитрильной, меркапто- и ароильной, нитрильной и атома галогена – в образующихся конденсированных пиридинах позволяет использовать последние в синтезе пяти- и шестичленных аннелированных гетероциклов по реакции Торпа-Циглера [72, 88–91].

Хорошие результаты дает конденсация фуран-2,4-диона с аминокетонами **104** (вариант реакции Фридлендера), приводящая к замещенным фуро[3,4-*b*]хинолин-1-онам **105** с выходами от 51% до 90% [92] (схема 38).

Схема 38



Циклизации β-аминокарбонильных синтонов гетероциклического ряда с производными циануксусной кислоты можно успешно применить и для синтеза конденсированных пиридинов [93–100] (схемы 39–41).

Схема 39

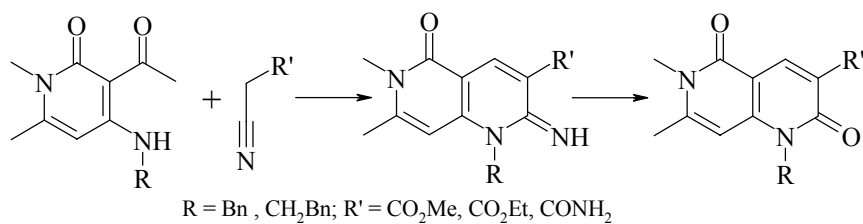


Схема 40

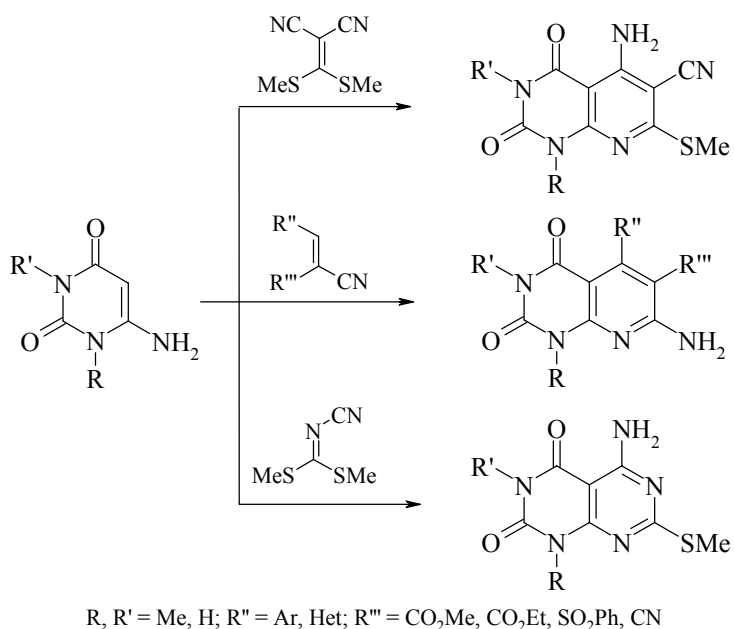
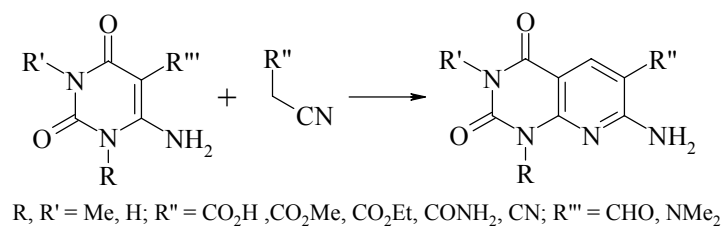
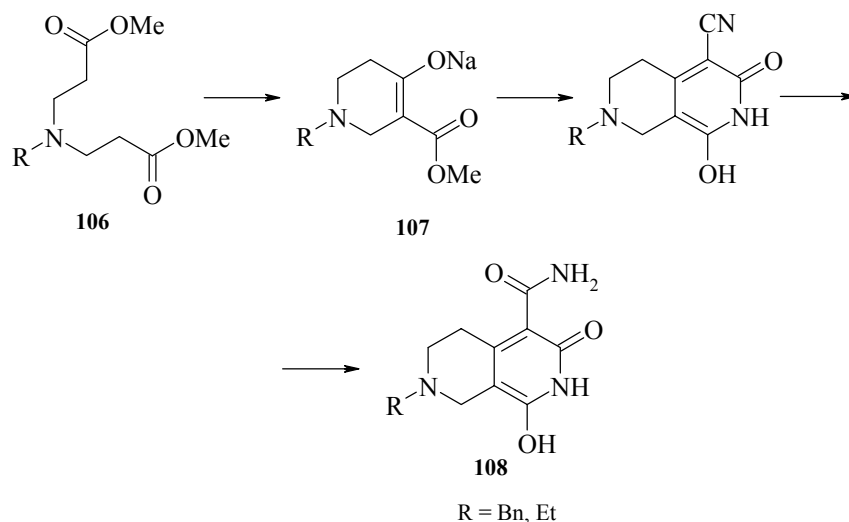


Схема 41



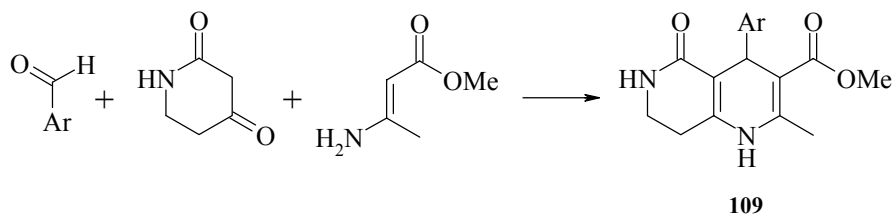
Получаемые с помощью реакции Дикмана эфиры N-алкил-3-метоксикарбонил-4-пиперидона **106** и их натриевые соли **107** использованы в синтезе 7-алкил-1-гидрокси-4-карбамоил-3-оксо-5,6-дигидро-8H-2,7-нафтиридинов **108** [98] (схема 42).

Схема 42



Трехкомпонентные реакции в последнее время часто используются в синтезе функционализированных гетероциклов и нашли применение при построении конденсированных пиридинов. Так, трехкомпонентная конденсация ароматических альдегидов с енамином и 1,3-дикетоном (вариант реакции Ганча) приводит к образованию 1,4,5,6,7,8-гексагидро-1,6-нафтиридинов **109**, обладающих кардиотонической активностью [100] (схема 43).

Схема 43

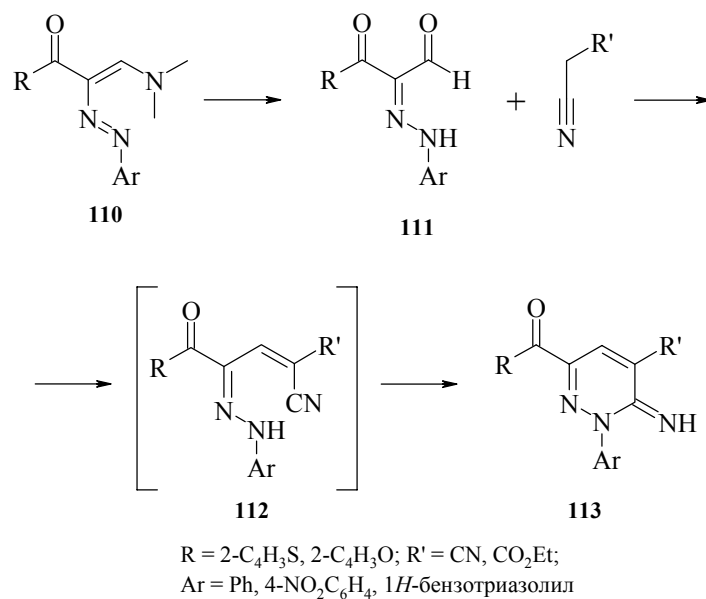


Образование пиридазинового цикла

Синтезы замещенных пиридазинов на основе 1,3-дикарбонильных соединений гетероциклического ряда в литературе представлены небольшим количеством

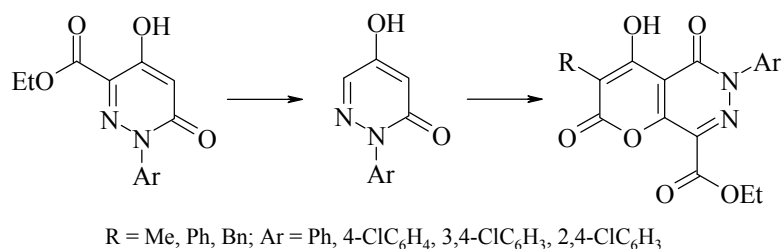
работ. В качестве исходных синтонов используют енаминокетоны **110**, образующие в результате щелочного гидролиза арилгидразонопропаналя **111**, циклизация которых с малонитрилом, этилцианоацетатом и диэтилмалонатом через стадию аддукта **112** приводит к пиридазинам **113** [101, 102] (схема 44).

Схема 44

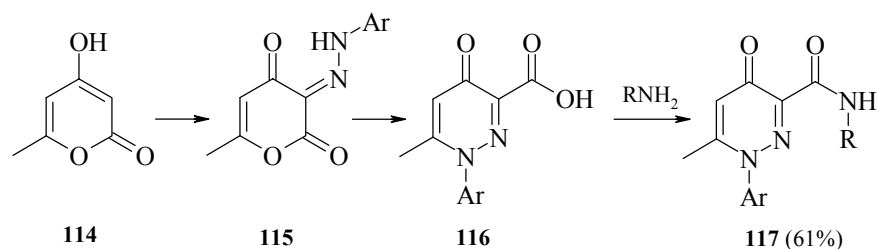


Методы синтеза таких давно известных производных пиридазина, как N-арил-пиридазин-3(2H)-оны, постоянно совершенствуются в связи с открытием в этом ряду соединений с высокой гербицидной активностью [103] (схема 45).

Схема 45



Производные 1-арил-3-карбокси-6-метилпиридазин-4-она **116** можно синтезировать в результате рециклизации арилгидразонов **115**, полученных сочетанием солей диазония с 4-гидрокси-6-метил-2H-пироном **114** в пиридине. Последующий аминолит приводит к карбоксиамамидам **117** [104] (схема 46).



Из-за ограниченности объема монографии методы синтеза производных других азинов и карбоциклов с использованием 1,3-дикарбонильных соединений гетероциклического ряда будут рассмотрены в последующих обзорах.

Благодарность

Авторы выражают глубокую признательность проф. Карцеву В.Г. (InterBioScreen) за оказанную помощь в составлении данного обзора и предоставление данных по биологической активности [1].

Литература

- Daylight Chemical Information Systems, WDI 001 & WDA Database Version 4.73, 2000. Los Altos, CA, USA. <http://www.daylight.com>.
- Terrett N.K., Gardner M., Gordon D.W., *et al.*, *Eur. Chem. J.* **1997** 3 1917.
- Rishton G.M., *Drug Discovery Today* **1997** 2 382.
- Linusson A., Gottfries J., Lindgren F., Wold S., *J. Med. Chem.* **2000** 43 1320.
- Bisagni E., Civier A., Marquet J.-P., *J. Heterocycl. Chem.* **1975** 12 461.
- Glombik H., Tochtermann, *Chem. Ber.* **1983** 116 3366.
- Risitano F., Grassi G., Foti F., Bilardo C., *Tetrahedron Lett.* **2001** 42 (20) 3503.
- Saalfrank R.W., Gündel J., Rossmann G., *et al.*, *Chem. Ber.* **1990** 123 1175.
- Cabares J., Mavongou-Gomes L., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987** 339.
- Brahmbhatt D.L., Hirani B.R., Pandya S.U., Pandya U.R., *Indian J. Org. Chem., Sect. B* **2000** 39 (3) 233.
- Kobayashi K., Tanaka H., Tanaka K., *et al.*, *Synth. Commun.* **2000** 30 (23) 4277.
- Junek H., *Monatsh. Chem.* **1965** 96 (5) 1421.
- Junek H., Algrner H., *Chem. Ber.* **1973** 105 (3) 914.
- Коваленко С.Н., *Дисс. д-ра хим. наук*, Харьков: Укр. фарм. академия, 1993.
- Ram V.J., Goel A., Shukla P.K., Kapil A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997** 7 (24) 3101.
- Kim B.S., Kim K., *J. Org. Chem.* **2000** 65 (12) 3690.
- Hirota K., Shirahashi M., Senda S., *J. Heterocycl. Chem.* **1990** 27 717.
- Menozi G., Mosti L., Schenone P., *J. Heterocycl. Chem.* **1984** 21 1437.

19. Chiodini L., Di Ciommo M., Merlin L., *J. Heterocycl. Chem.* **1981** 18 23.
20. Gerlin S., Chantegrel B., Deshayees C., *J. Heterocycl. Chem.* **1982** 19 989.
21. Brunelli C., Fravolini A., Grandolini G., Tiralti M.C., *J. Heterocycl. Chem.* **1980** 17 121.
22. Bravo P., Dilido D., Resnati G., *Tetrahedron* **1994** 50 (29) 8827.
23. Devi N.A., Singh L.W., *Indian J. Chem., Sect. B* **1996** 35 (5) 478.
24. Rao K.A., Gadre J.N., Pednekar S., *Indian J. Chem., Sect. B* **1997** 36 (5) 410.
25. Marcus E., Chan J.K., Hugles J.L., *J. Chem. Eng. Data* **1967** 12 151.
26. Bae S.W.-H., Kim K., Park Y.J., *Heterocycles* **2000** 53 (1) 159.
27. Moffett R.B., *J. Org. Chem.* **1970** 35 (11) 3596.
28. Saint-Ruf G., De A., Brunskill J.S.A., Jeffrey H., *J. Heterocycl. Chem.* **1980** 17 (1) 81.
29. Korytnuk W., Ahrens H., *J. Heterocycl. Chem.* **1970** 7 (5) 1013.
30. Ahluwalia V.K., Dudeia S., Sahay R., Kumar, *Indian J. Chem., Sect. B* **1996** 35 (12) 1319.
31. Wolfbeis O.S., Ziegler E., *Z. Naturforsch. B, Chem. Sci.* **1976** 31 (4) 514.
32. Bellassoued-Fargeau M.-C., Graffe B., Sacquet M.-C., Maite P., *J. Heterocycl. Chem.* **1985** 22 (3) 713.
33. Kniezinger A., Wolfbeis O.S., *J. Heterocycl. Chem.* **1980** 17 (25) 225.
34. Escudero S., Perez D., Guitain E., Castedo L., *J. Org. Chem.* **1997** 62 (10) 3028.
35. Ahluwalia V.K., Garg V.K., Dahiya A., Alauddin M.D., *Indian J. Chem., Sect. B* **1995** 34 (1) 51.
36. Wipfler H., Ziegler E., Wolfbeis O.S., *Z. Naturforsch. B* **1978** 33 (9) 1016.
37. Ziegler E., Junek H., Herzog U., *Monatsh. Chem.* **1971** 102 (5) 1626.
38. Hormi O.E.O., Paakkanen A.M., *J. Org. Chem.* **1987** 52 5275.
39. Money T., Comer F.W., Webster G.R.B., *et al.*, *Tetrahedron* **1967** 23 3435.
40. Money T., *Chem. Rev.* **1970** 70 553.
41. Douglas J.L., Money T., *Tetrahedron* **1967** 23 3545.
42. Wachter M.P., Harris T.M., *Tetrahedron* **1970** 26 1685.
43. Ziegler E., Junek H., Nölken, *Monatsh. Chem.* **1958** 89 678.
44. Kappe T., Baxevanidis G., Ziegler E., *Monatsh. Chem.* **1971** 102 (5) 1392.
45. Kappe T., Mayer C., *Synthesis* **1981** (7) 524.
46. Habib N.S., Kappe T., *Monatsh. Chem.* **1984** 11 (5) 1459.
47. Kepe V., Kovcevar M., Polanc S., *Heterocycles* **1995** 41 (6) 1299.
48. Kralj L., Hvata A., Svete J., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1997** 34 (1) 247.
49. Toplak R., Svete J., Stanovnik B., Grdadolnik S.G., *J. Heterocycl. Chem.* **1999** 36 (1) 225.
50. Kmetić M., Stanovnik B., Tisler M., Kappe T., *Heterocycles* **1993** 35 (2) 1331.
51. Wolfbeis O.S., *Monatsh. Chem.* **1982** 113 (3) 365.
52. Toche R.B., Jachak M.N., Sabnis R.W., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1999** 36 (2) 467.
53. Piao M.-Z., Imafuku K., *Tetrahedron Lett.* **1997** 38 (30) 5301.
54. Mekheimer R.A., Mohamed N.H., Sadek K.U., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997** 70 1625.
55. Shaker R.M., *Pharmazie* **1996** 51 148.
56. Шаранин Ю.А., Сухаревская Л.Ю., Шелякин В.В., *ЖОрХ* **1998** 34 (4) 586.

57. Yakout E.M.A., Ibrahim N.M., Ghoneim K.M., Mahran M.R.H., *J. Chem. Res. Synop.* **1999** 11 652.
58. Abdel Hafiz I.S., Hussein A.M., Mahmoud V.F.R., *Z. Naturforsch. B, Chem. Sci.* **1999** 54 (12) 1568.
59. Nazarino M., Segura J.L., Scoane C., *et al.*, *Liebigs Ann. Chem.* **1991** (6) 827.
60. Шаранин Ю.А., Клокол Г.В., *ЖОрХ* **1984** 20 (11) 2448.
61. Wallenfels K., Schuly H., *Chem. Ber.* **1959** 621 (1) 215.
62. Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д., *ХГС* **1999** (5) 579.
63. Литвинов В.П., *Успехи химии* **1999** 68 (9) 817.
64. Schmidt U., Giesseimann G., *Chem. Ber.* **1960** 93 (8) 1590.
65. Wagner G., Vieweg H., Lisiner S., *Pharmazie* **1990** 45 102.
66. Vieweg H., Hanfeld V., Lisiner S., Wagner G., *Pharmazie* **1989** 44 (9) 639.
67. Hanfeld V., Lisiner S., Wagner G., *Pharmazie* **1988** 43 (11) 762.
68. Wallenfels K., Schuly H., *Liebigs Ann. Chem.* **1959** 621 (1) 215.
69. Шестопалов А.М., Родиновская Л.А., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П., *ЖОХ* **1988** 58 840.
70. Шестопалов А.М., Мортиков В.Ю., Шаранин Ю.А. и др., *ЖОХ* **1985** 55 1656.
71. Родиновская Л.А., Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М., Литвинов В.П., *ХГС* **1988** 805.
72. Моряшова С.И., Саламандра Л.К., Федоров А.Е. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1998** 2 365.
73. Al-Omran, Al-Awadhi N., Abdel-Khalik M.M., *et al.*, *J. Chem. Res. Synop.* **1997** 3 84.
74. Litvinov V.P., Apyonova Y.E., Sharanin Ya.A., *et al.*, *Sulfur Lett.* **1985** 3 107.
75. Hahen V., Ramler V., Reck A., *et al.*, *Pharmazie* **1989** 44 809.
76. Moragues M.J., Spickett R.G.W., Soto J.P., Vega Noverola A., *Span. ES* 537 426, 1985; *Chem. Abstr.* **1986** 105 22661.
77. Hardmann G.E. (Sandoz Ltd.), *Ger. Offen* 2 051 013, 1971; *Chem. Abstr.* **1972** 76 113242.
78. Hardtmann G.E. (Sandoz-Wander Inc.), *U.S.* 3 717 645, 1973; *Chem. Abstr.* **1973** 78 136080.
79. Якунин Я.Ю., Дяченко В.Д., Литвинов В.П., *ХГС* **2000** (12) 1667.
80. Шестопалов А.М., Нестеров В.Н., Шаранин Ю.А., *ХГС* **1989** (4) 557.
81. Шелякин В.В., Лозинский М.О., *ХГС* **2000** (4) 567.
82. Mosti L., Schenone P., Del Mar Mahiqyes M., *et al.*, *Farmaco Ed. Sci.* **1994** 49 (9) 559.
83. Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Литвинов В.П., *Успехи химии* **1998** 67 (5) 442.
84. Литвинов В.П., *Успехи химии* **2003** 72 (1) 75.
85. Пароникян Е.Г., Сиракян С.Н., Григорян Г.Х., Норавян А.С., *Арм. хим. журн.* **1989** 42 505.
86. Лозинский М.О., Чернега А.Н., Шелякин В.В., *ЖОрХ* **2002** 38 1718.
87. Пароникян Е.Г., Сиракян С.Н., Линдемман С.В. и др., *ХГС* **1989** (8) 1137.
88. Пилосян С.Г., Дабаева В.В., Норавян А.С., *Арм. хим. журн.* **1991** 44 481.
89. Elgemeie G.E.H., Hussaine B.A.W., *Tetrahedron* **1994** 50 199.
90. Litvinov V.P., Rodinovskaya L.A., Sharanin Ya.A., Shestopalov A.M., *Sulfur Reports* **1992** 13 (1) 1.

91. Родиновская Л.А., Шестопапов А.М., *Изв. АН, Сер. хим.* **2000** (2) 347.
92. Schmidt D.-G., Seemuth P.D., Zimmer H., *J. Org. Chem.* **1983** 48 (11) 1914.
93. Dunn A.D., Norrie R., *J. Prakt. Chem.* **1992** 334 (6) 483.
94. Hitotsuyanagi Y., Kobayashi M., Fukuyo M., *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **1997** 38 (48) 8295.
95. Оганисян А.С., Норавян А.С., Григорян М.З., Оганисян А.С., *ХГС* **1999** (9) 1239.
96. Ivanov I.C., Stoyanov E.V., Stoyanova–Denkova P., Dimitrov V.S., *Liebigs Ann. Chem.* **1997** (8) 1777.
97. Heber D., Stoyanov E.V., *J. Heterocycl. Chem.* **2000** 37 (4) 871.
98. Пароникян Е.Г., Сиракян С.Н., Норавян А.С. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1996** 30 (6) 13.
99. Gogoi M., Bhuyan P., Sandhu J.S., Baruah J.N., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984** (23) 1549.
100. Sainani J.B., Shah A.C., Arya V.P., *Indian J. Chem., Sect. B* **1995** 34 (1) 17.
101. Al-Omran F., Khalik M.M.A., Abou-Elkhair A., Elnagdi M.H., *Synthesis* **1997** (1) 91.
102. Elnadi M.H., Negm A.M., Sadek K.U., *Synlett* **1994** 27.
103. Connor D.T., Sorenson R.I., Tinney F.J., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1982** 19 1185.
104. Wiley R.H., Jarboe C.H., *J. Am. Chem. Soc.* **1956** 78 (2) 624.

Методы синтеза и химическое поведение 4,5-дизамещенных 2,3-дигидрофуран-2,3-дионов

Масливец А.Н., Лисовенко Н.Ю.

Пермский государственный университет
614600, Пермь, ул. Букирева, 15

Разработка методов синтеза замещенных 2,3-дигидрофуран-2,3-дионов (ФД) и исследование их химических превращений начались в 1967 г. после публикации работы Циглера Э. [1], в которой описывался синтез 4-бензоил-5-фенил-ФД **1** взаимодействием дибензоилметана с оксалилхлоридом. С этого момента началось интенсивное развитие химии замещенных ФД [2], продолжающееся и по настоящее время. Как показали исследования, химические превращения фурандионов существенным образом зависят от наличия и характера заместителей в гетероцикле. В настоящем обзоре рассматриваются методы синтеза и химические превращения ФД, содержащих как в положении 4, так и в положении 5 цикла два отличных от атома водорода заместителя.

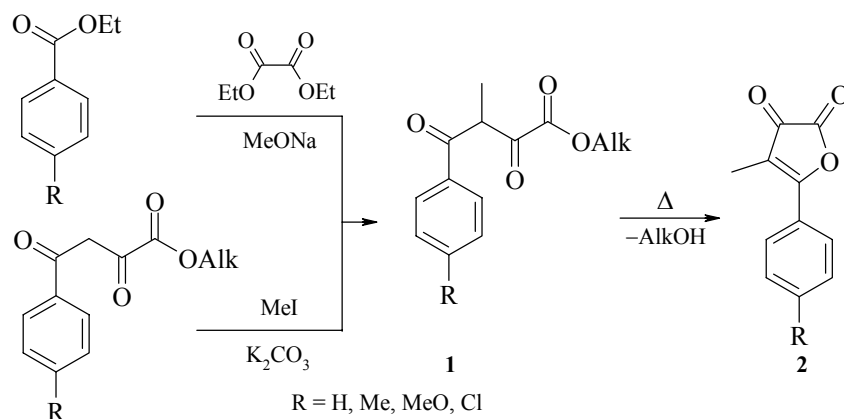
1. Методы синтеза 4,5-дизамещенных 2,3-дигидрофуран-2,3-дионов

1.1 Циклизация производных 2,4-диоксобутановых кислот

Существующие методы синтеза замещенных ФД неравноценны. Некоторые из них являются препаративными, другие же представляют скорее теоретический интерес и на практике не используются.

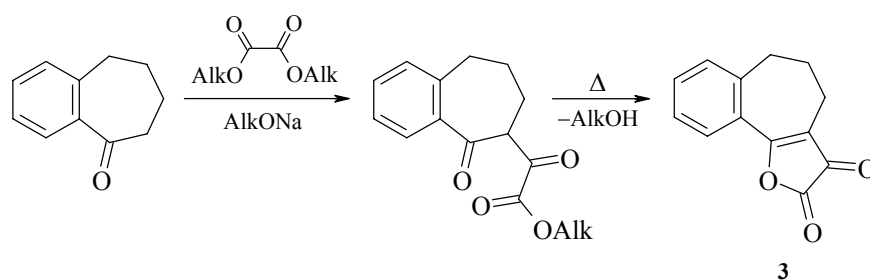
Эфиры 3-метилароилпировиноградных кислот **1**, полученные конденсацией арилэтилкетонов с диэтилоксалатом [3] или метилированием эфиров ароилпировиноградных кислот [4], при нагревании циклизуются в 5-арил-4-метил-ФД **2** [3, 4] (схема 1).

Схема 1



Алкиловые эфиры 2-оксобензо[с]циклогептан-1-глиоксиловой кислоты, получаемые конденсацией бензо[с]циклогептан-2-она с диалкилоксалатами, также при нагревании циклизируются в бензо[3,4]циклогепта[1,2-*b*]фуран-2,3-дион **3** [5] (схема 2).

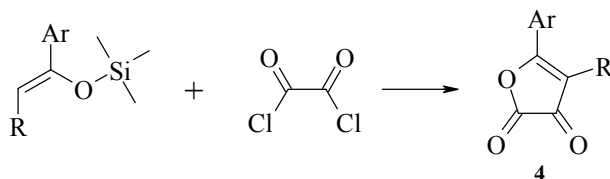
Схема 2



1.2 Взаимодействие триметилсилильных эфиров енолов метилкетонов с оксалилхлоридом

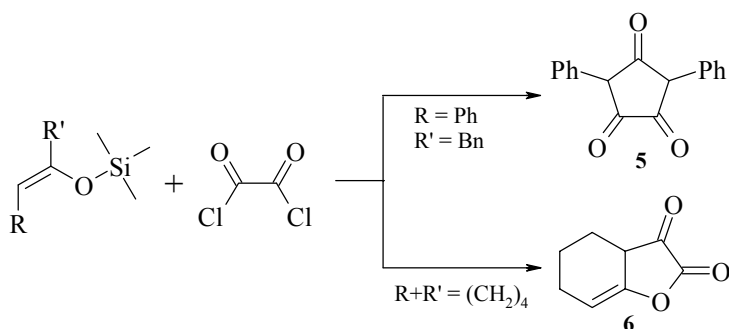
Удобным методом синтеза замещенных ФД **4** является реакция триметилсилильных эфиров енолов метилкетонов с оксалилхлоридом (OX) [6–9] (схема 3), выходы хорошие.

Схема 3



Введение некоторых заместителей в эфир енола изменяет направление реакции, приводя к иным, нежели искомые замещенные ФД **4**, продуктам **5**, **6** [9] (схема 4).

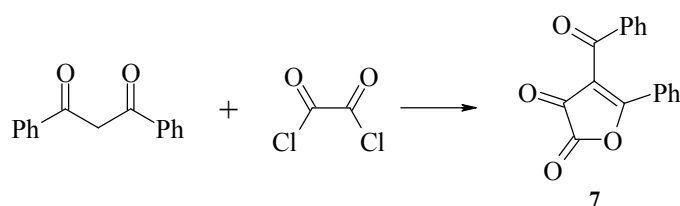
Схема 4



1.3 Взаимодействие β -дикетонов и производных β -оксокарбоновых кислот с оксалилхлоридом

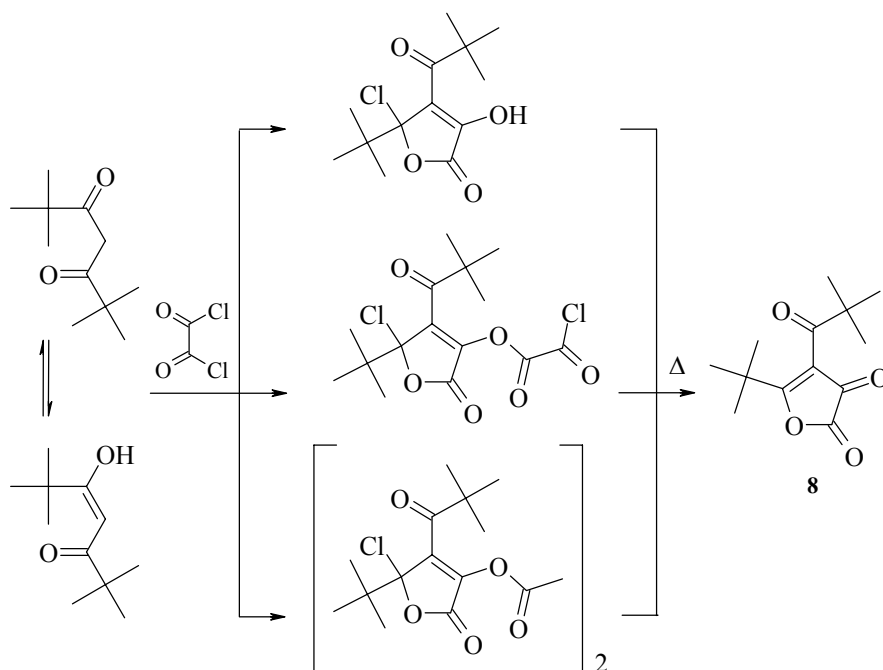
К числу таких методов относится и первый синтез 4,5-дизамещенных ФД, описанный Циглером Э. При взаимодействии дибензоилметана и небольшого избытка оксалилхлорида образуется ФД **7** [1] (схема 5).

Схема 5



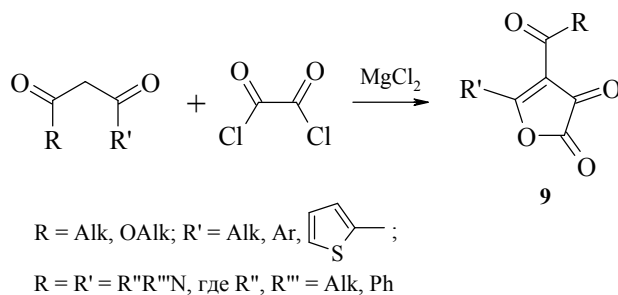
Взаимодействие дипивалоилметана с ОХ приводит к смеси дигидрофуран-2-онов, которые при нагревании превращаются в 5-(*трет*-бутил)-4-пивалоил-ФД **8** [11] (схема 6).

Схема 6



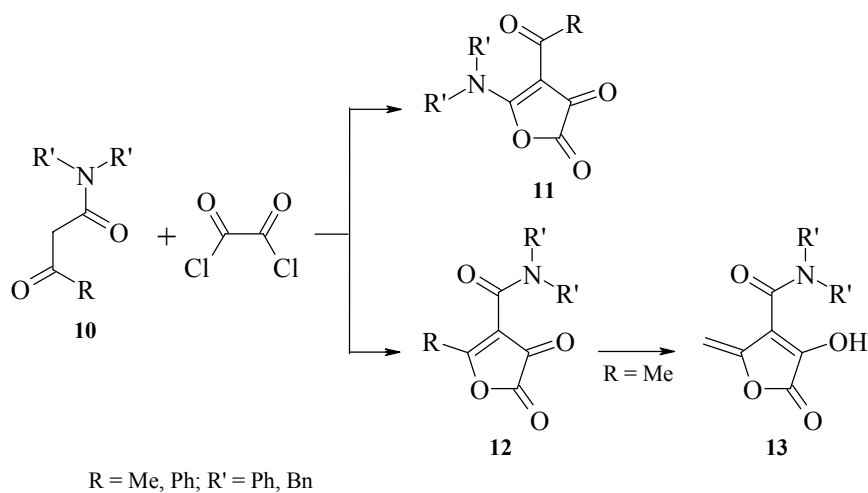
β-Дикетоны и эфиры β-оксокарбоновых кислот реагируют с оксалилхлоридом в присутствии хлорида магния с образованием соответствующих ФД **9** [12, 13]. Аналогично реагируют тетразамещенные амиды малоновой кислоты [12] (схема 7).

Схема 7



N,N-Дизамещенные амиды β-оксокислот **10** в реакции с оксалилхлоридом образуют смесь двух замещенных ФД **11** и **12** [12], причем 5-метилзамещенный ФД **12** нестабилен и изомеризуется в соответствующий 2,5-дигидрофуран-2-он **13** (схема 8).

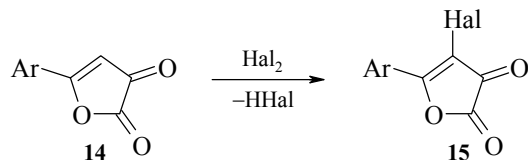
Схема 8



1.4 Введение заместителя в молекулу 2,3-дигидрофуран-2,3-диона

Галогенированием 5-арил-ФД **14** в среде инертного растворителя получены 5-арил-4-бром- и 5-арил-4-хлор-ФД **15** [14] (схема 9).

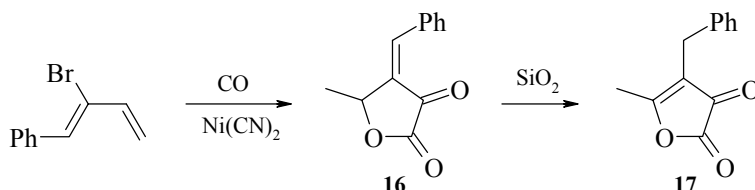
Схема 9



1.5 Перегруппировки, приводящие к 2,3-дигидрофуран-2,3-дионам

При каталитическом карбонилировании 2-бром-1-фенил-1,3-бутадиена образуется 4-бензилиден-5-метилтетрагидрофуран-2,3-дион **16**, изомеризующийся в 4-бензил-5-метил-ФД **17** [15] (схема 10).

Схема 10



Взаимодействием 4-бензоил-5-фенил-ФД **1** с изоцианатами, сульфениламинами и кетениминами получены 4-[α -(арилимино)бензил]-5-фенил-ФД [13, 16–18]. Реакция с карбодиимидом протекает либо аналогично предыдущим как [4+2]циклоприсоединение, либо как [2+2]циклоприсоединение по бензоильной группе [17]. Подробно эти реакции рассмотрены в разделе 3.3.

1.6 Взаимодействие енаминокетонов с оксалилхлоридом

Реакцией фенацилиденхиноксалинов **18** с ОХ получены 5-арил-4-(3-арил-2-хиноксалинил)-ФД **19**; в мягких условиях выделен промежуточный хлорангидрид **20** [10] (схема 11).

Схема 11

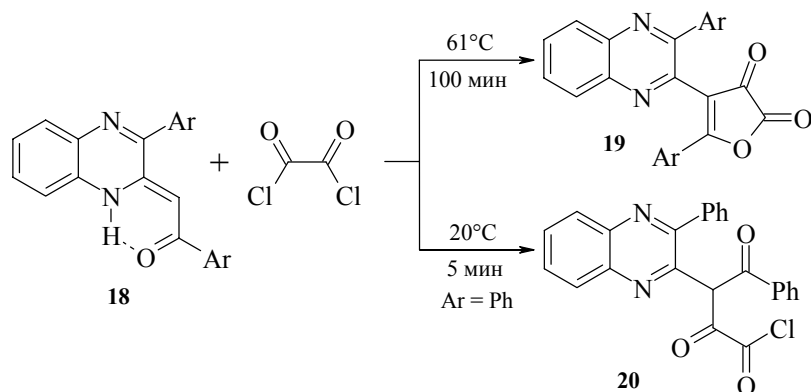
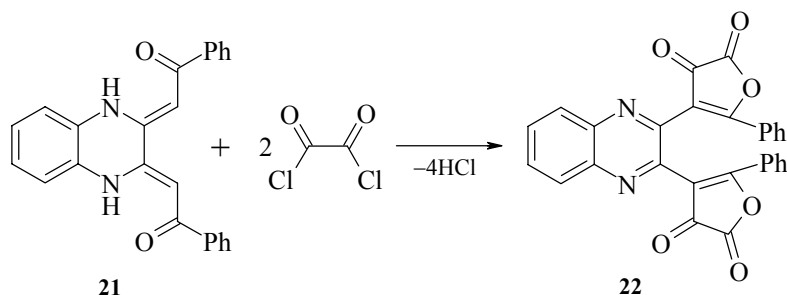
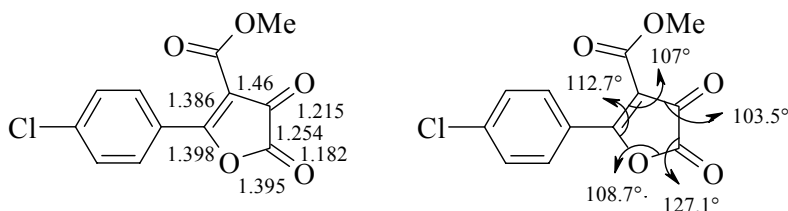


Схема 12



По данным РСА гетероцикл в молекуле 4-метоксикарбонил-5-(*n*-хлорфенил)-ФД [12] плоский (значения длин связей и валентных углов см. на рис. 1).



В ИК спектрах 4,5-дизамещенных ФД полоса валентных колебаний лактонного карбонила находится в более высокочастотной области ($\nu_{\text{C=O}} = 1780\text{--}1845\text{ см}^{-1}$), чем полоса кетонного карбонила ($\nu_{\text{C=O}} = 1710\text{--}1735\text{ см}^{-1}$), причем положение последней существенно зависит от заместителя у атома C(4) [4, 6, 7, 11, 12, 15–18].

В масс-спектрах 4,5-дизамещенных ФД, как правило, имеется пик молекулярного иона [12, 14, 15, 17], а основное направление его фрагментации – выброс молекулы CO [12, 14, 17] с образованием ион радикала ацилкетена $[RCOC(R')=C=O]^+$.

В УФ спектрах 5-арил-4-галоген-ФД **15** длинноволновый максимум находится в области 370–405 нм ($\lg \epsilon = 2.69\text{--}3.80$), причем введение галогена вызывает bathochromное смещение на 5–20 нм относительно незамещенных аналогов [14].

В спектрах ЯМР ^{13}C 4,5-дизамещенных ФД в слабом поле наблюдаются сигналы атомов углерода C(5), C(2) и C(3) [4, 11, 12, 18] (рис. 2).

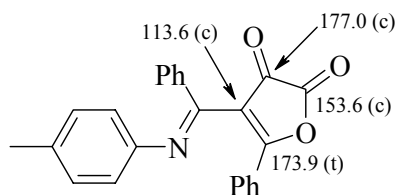


Рис. 2. Химические сдвиги в спектре ЯМР ^{13}C 4-[α -(*n*-толилимино)бензил]-5-фенил-ФД

3. Химические свойства 4,5-дизамещенных 2,3-дигидрофуран-2,3-дионов

4,5-Дизамещенные ФД, являясь полифункциональными реагентами, представляют значительный интерес для органической химии. Для них характерны реакции дециклизации под действием моноклеофилов, протекающие в мягких условиях (20°C). При температуре выше 80°C 4,5-дизамещенные ФД элиминируют CO , превращаясь в реакционноспособные ацилкетены [2].

Характер превращения ФД в значительной степени определяется природой реагента. В присутствии сильных нуклеофилов генерирование ацилкетенов становится невозможным, а использование слабых нуклеофилов или реагентов, лишенных нуклеофильных свойств, позволяет вводить их в реакцию с ацилкетенами, генерируемыми при термоллизе 4,5-дизамещенных ФД.

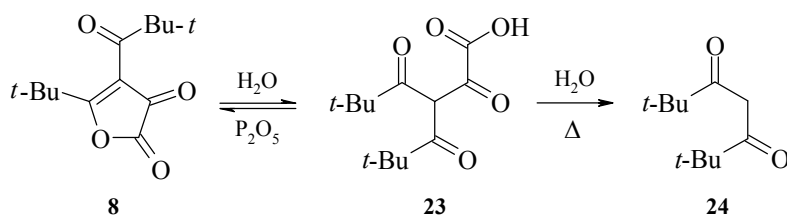
3.1 Реакции с моноклеофилами

Нуклеофильные реакции начинаются с атаки атомов $\text{C}(2)$ или $\text{C}(5)$ фурандионного цикла, которая в первом случае сопровождается раскрытием кольца и образованием продуктов, существующих в виде линейных либо кольчатых изомеров, а во втором – происходит присоединение по еноновой системе ФД.

3.1.1 Реакции с водой и спиртами

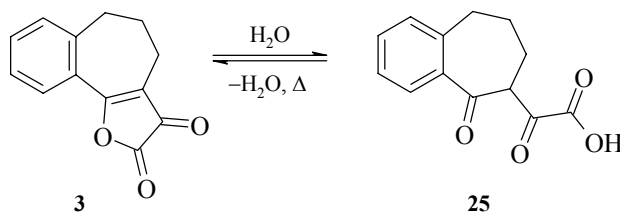
5-(*трет*-Бутил)-4-пивалоил-ФД **8** реагирует с водой, превращаясь в 5,5-диметил-3-пивалоил-2,4-диоксогексановую кислоту **23** [11], которая циклизуется обратно под действием P_2O_5 . Глубокий гидролиз приводит к дипивалоилметану **24** (схема 13).

Схема 13



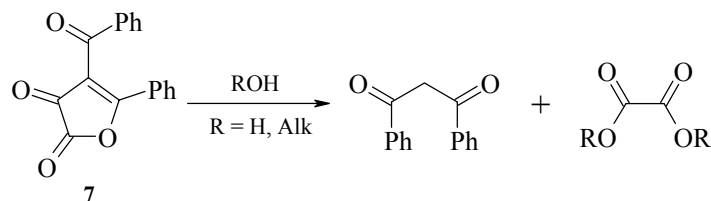
Бензо[3,4]циклогепта[2,1-*b*]фуран-2,3-дион **3** также реагирует с водой до соответствующей кислоты **25** [5], циклизующейся при нагревании в исходный ФД (схема 14).

Схема 14



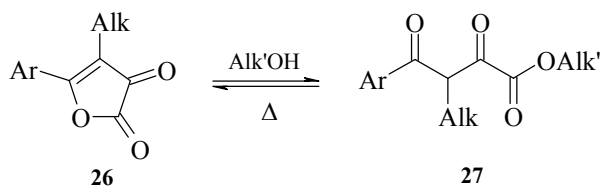
Взаимодействие 4-бензоил-5-фенил-ФД **7** с водой и спиртами сопровождается раскрытием гетероцикла по связям O(1)–C(2) и C(3)–C(4) [21] (схема 15).

Схема 15



Спирты раскрывают цикл 4-алкил-5-арил-ФД **26** с образованием эфиров 3-алкилароилпировиноградных кислот **27** [22], циклизующихся обратно при нагревании (схема 16).

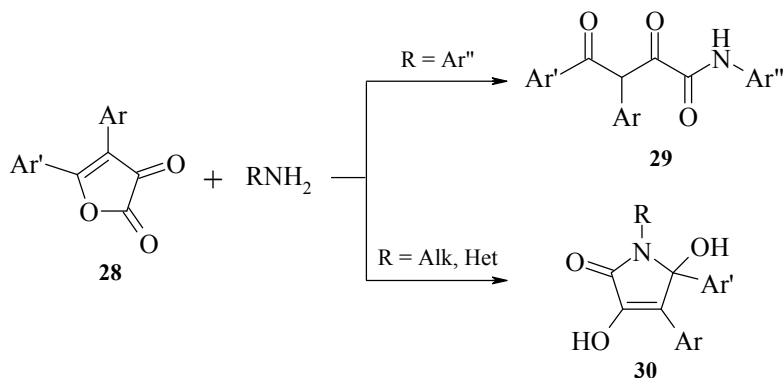
Схема 16



3.1.2 Взаимодействие с аминами

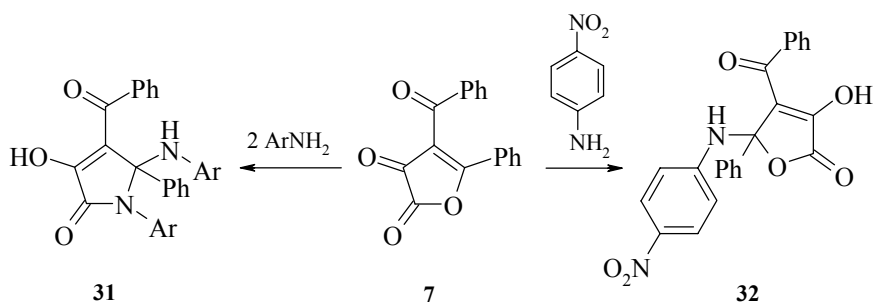
Арил-, алкил- и гетериламины раскрывают цикл 4,5-диарил-ФД **28** с образованием амидов диоксобутановых кислот в линейной **29** или кольчатой **30** форме [7–9, 23] (схема 17).

Схема 17



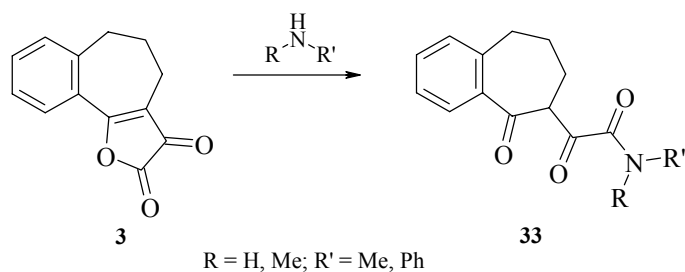
4-Бензоил-5-фенил-ФД **7** реагирует с анилином или *n*-толуидином с образованием продукта **31** состава 1 : 2, а с *n*-нитроанилином – продукта присоединения по C(5) **32** [24, 25] (схема 18).

Схема 18



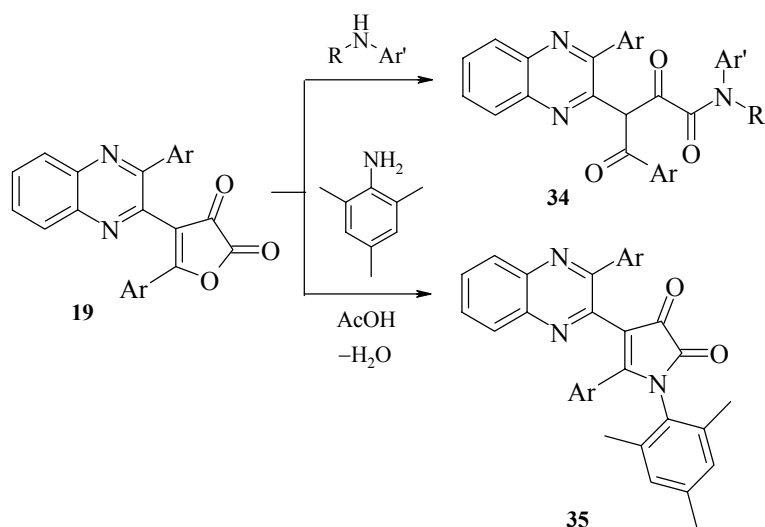
Анилин и диметиламин легко раскрывают цикл бензоциклогепта[1,2-*b*]фуран-2,3-диона **3**, давая амиды 1-оксобензоциклогептан-2-глиоксиловой кислоты **33** [5] (схема 19).

Схема 19



5-Арил-4-хиноксалинил-ФД **19** взаимодействуют с анилинами при 20°C с образованием 2-арил-3-[арилоксамоил(ароил)метил]хиноксалинов **34**, а с мезитил-амином при кипячении в уксусной кислоте дают 5-арил-1-мезитил-4-хиноксалинил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионы **35**; структура фенилзамещенного подтверждена РСА [61] (схема 20).

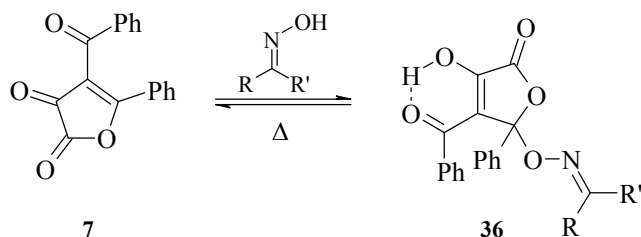
Схема 20



3.1.3 Взаимодействие с оксимами

Оксимы обратимо присоединяются по положению 5 4-бензоил-5-фенил-ФД **7** с образованием соединений **36** [26] (схема 21).

Схема 21



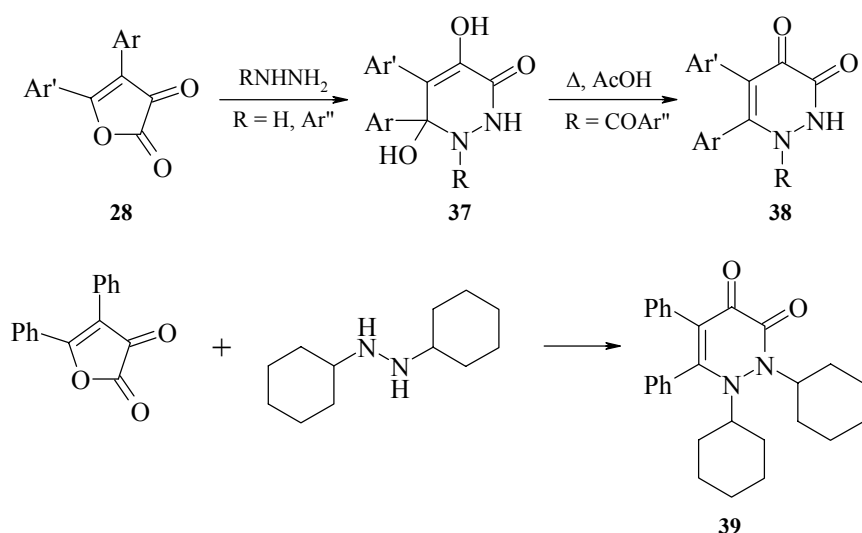
3.2 Взаимодействие с бинуклеофилами

Взаимодействие 4,5-дизамещенных ФД с бинуклеофилами представляет собой удобный метод получения разнообразных гетероциклических систем.

3.2.1 Взаимодействие с гидразинами и гидразонами

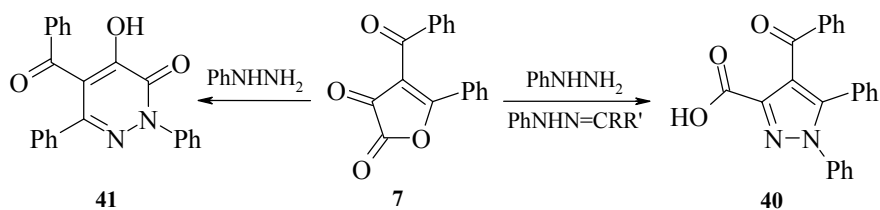
4,5-Диарил-ФД **28** реагируют с гидразином и арилгидразинами с образованием шестичленных циклических изомеров гидразидов 3,4-диарил-2,4-диоксобутановых кислот – 5,6-диарил-4,6-дигидрокси-1,2,3,6-тетрагидропиридазин-3-онов **37** [7, 9], которые дегидратируются при кипячении в уксусной кислоте до соответствующих дигидропиридазинов **38**. Взаимодействие 4,5-дифенил-ФД с 1,2-дициклогексил-гидразином приводит к продукту дегидратации – замещенному пиридазиндиону **39** [7, 9] (схема 22).

Схема 22



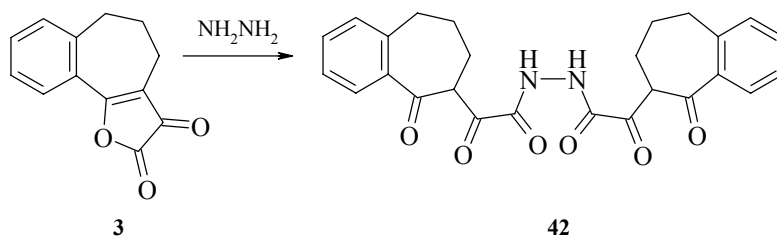
Реакция фенилгидразина и фенилгидразона формальдегида с 4-бензоил-5-фенил-ФД **7** приводит к замещенным пиразолкарбоновым кислотам **40**; в первом случае в качестве минорного продукта образуется 5-бензоил-2,6-дифенил-4-гидроксипиридазин-3-он **41** [27] (схема 23).

Схема 23



Бензоциклогепта[1,2-*b*]фуран-2,3-дион **3** взаимодействует с гидразингидратом с образованием соответствующего диацетилгидразина **42** [5] (схема 24).

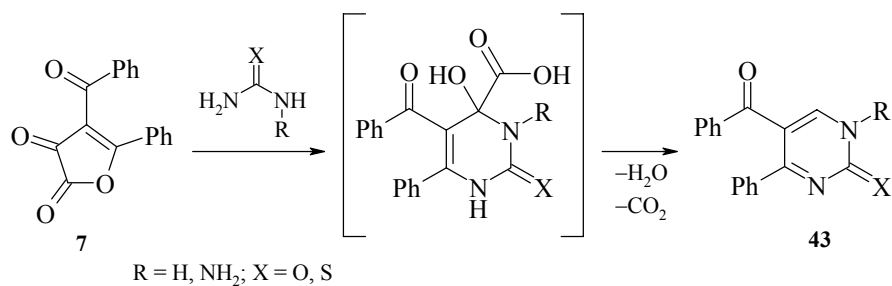
Схема 24



3.2.2 Взаимодействие с семикарбазидами и мочевины

Реакции семи- и тиосемикарбазидов, мочевины и тиомочевины с 4-бензоил-5-фенил-ФД **7** протекают с образованием замещенных пиримидинов **43** [28, 29] (схема 25).

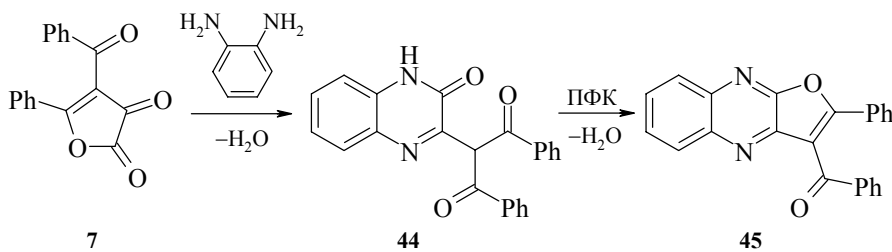
Схема 25



3.2.3 Взаимодействие с 1,2-диаминными

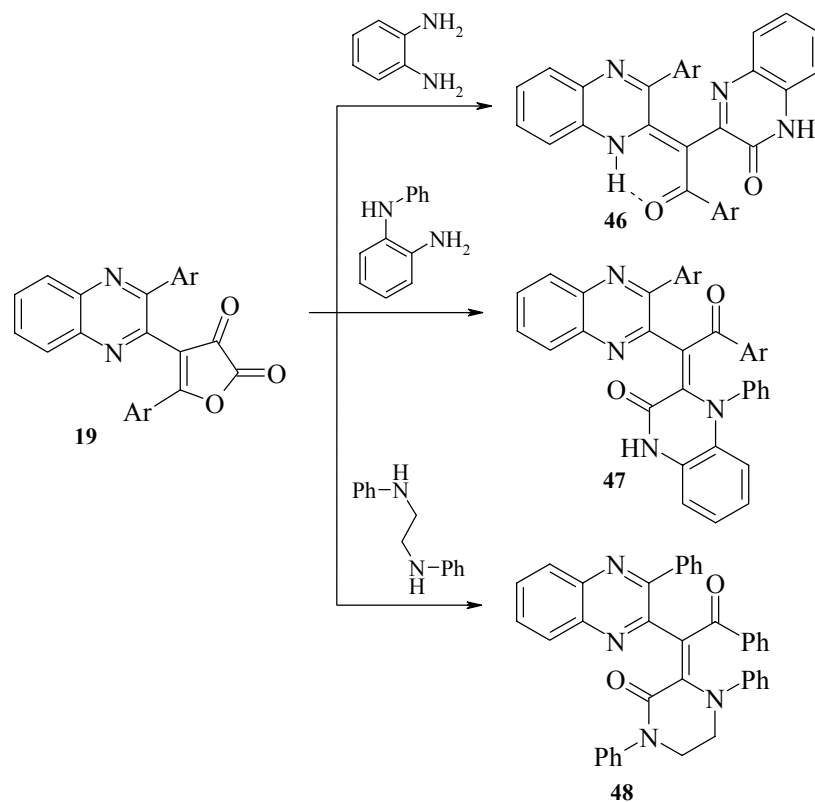
Реакцией 4-бензоил-5-фенил-ФД **7** с *o*-фенилендиаминном получен 3-ди(бензоил)-метил-1,2-дигидрохиноксалин-2-он **44**, циклизующийся в фурухиноксалин **45** [30] (схема 26).

Схема 26



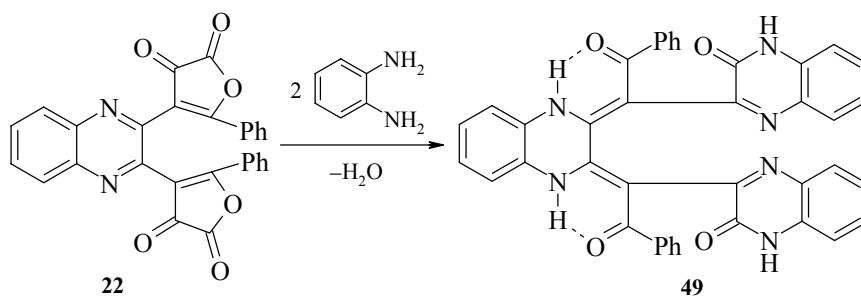
5-Арил-4-хиноксалинил-ФД **19** реагируют с *o*-фенилендиамином, *N*-фенил-*o*-фенилендиамином и 1,2-дианилиноэтаном с образованием соответствующих производных хиноксалина **46–48** (схема 27).

Схема 27



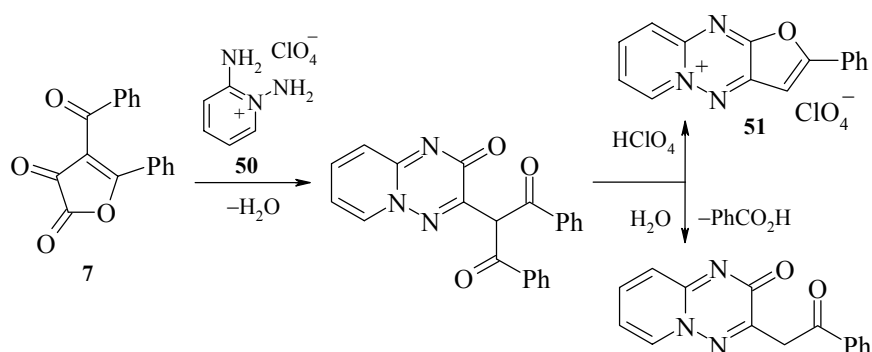
2,3-Бис(2-фенил-4,5-диоксо-4,5-дигидро-3-фурил)хиноксалин **22** реагирует с *o*-фенилендиамином с образованием 2,3-ди[α -(3-оксо-3,4-дигидро-2-хиноксалинил)-*Z*-фенацилиден]-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалина **49** (схема 28).

Схема 28



При взаимодействии 4-бензоил-5-фенил-ФД **7** с перхлоратом 1,2-диаминопиридина **50** получены перхлораты 2-фенилфуро[2,3-*b*]пиридо[1,2-*b*]-*as*-триазиния **51** [31] (схема 29).

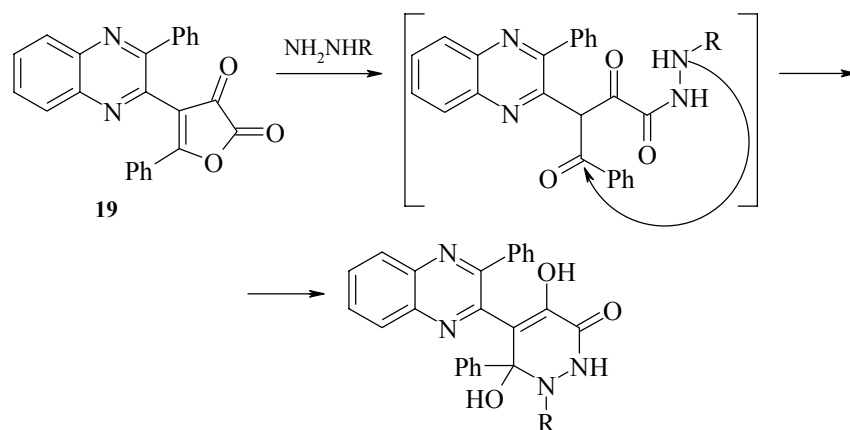
Схема 29



3.2.4 Взаимодействие с бензоилгидразином и тозилгидразином

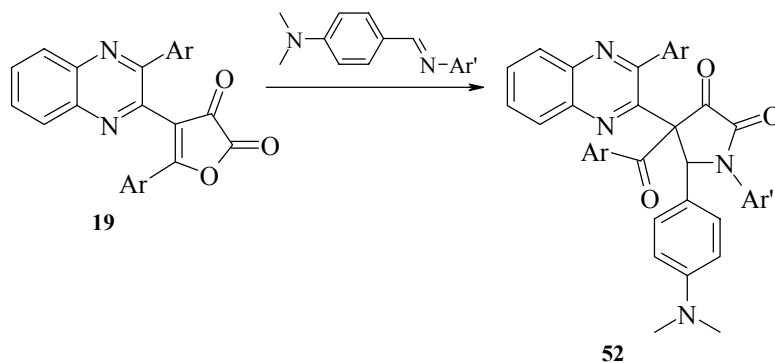
5-Фенил-4-хиноксалинил-ФД **19** ($\text{Ar} = \text{Ph}$) реагирует с бензоилгидразином и тозилгидразином с последовательной атакой атомов C(2) и C(5) фурандионового цикла (схема 30).

Схема 30



3.2.5 Взаимодействие с активированными основаниями Шиффа

5-Арил-4-хиноксалинил-ФД **19** атакуются *n*-диметиламинобензильденанилинами по атому C(2) фурандионового цикла и дают 3-арил-2-(1-арил-3-ароил-2-*n*-диметиламинофенил)-4,5-диоксотетрагидро-3-пирролилхиноксалины **52** [62] (схема 31).

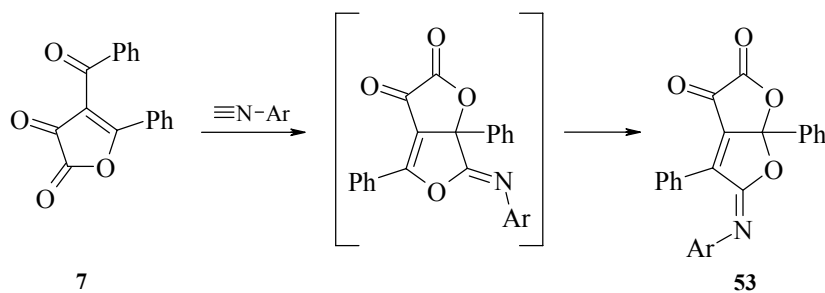


3.3 Реакции циклоприсоединения

1,3-Оксадиеновый фрагмент C(5)=C(4)–C=O в 4-бензоил-5-фенил-ФД **7** обеспечивает его участие в различных реакциях циклоприсоединения. Многие из этих реакций сопровождаются молекулярными перегруппировками.

3.3.1 Реакции с изоцианидами

Арилизоцианиды присоединяются по указанному фрагменту с последующей перегруппировкой в фуро[3,4-*b*]фуран-2,3-дион **53** [32, 33] (схема 32).

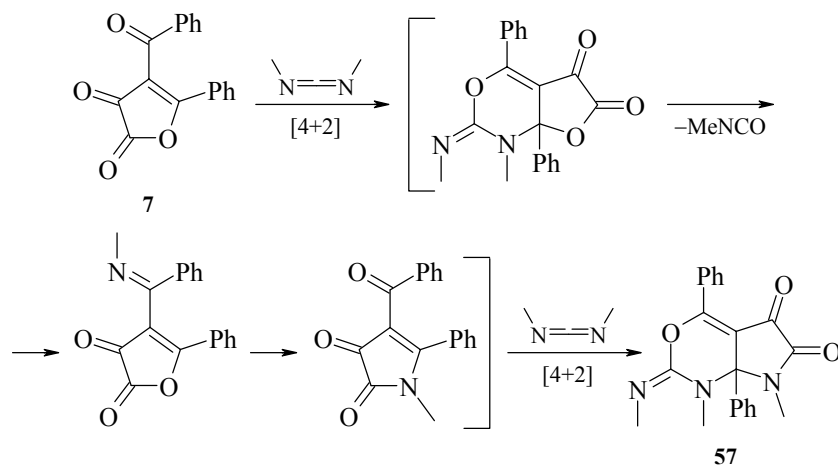


3.3.2 Взаимодействие с изоцианатами

4-Бензоил-5-фенил-ФД **7** вступает в реакцию циклоприсоединения с изоцианатами с образованием пирроло[2,3-*d*]пиримидинов **54** и пирролдионов **55** [13, 20, 21, 32, 34, 42] (схема 33).

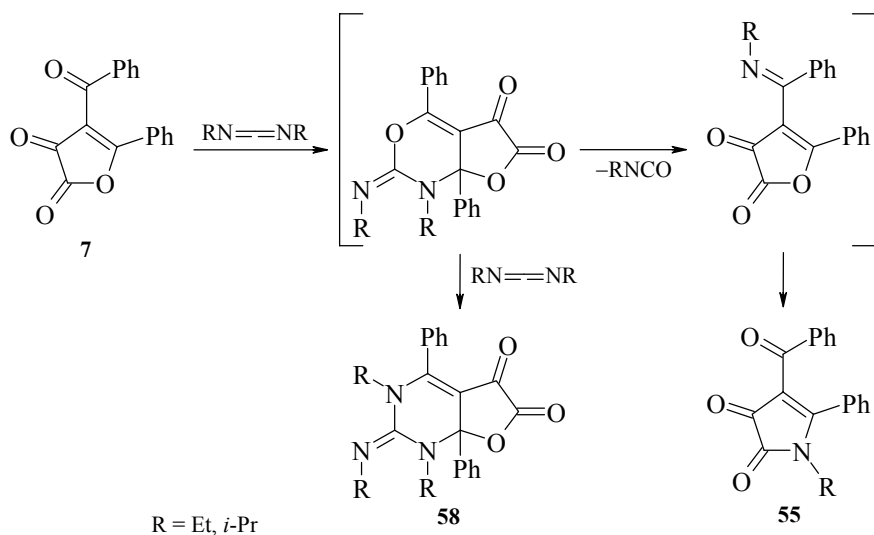
4-Бензоил-5-фенил-ФД **7** реагирует с алкиларил- и диарилкарбодиимидами с образованием иминобензил-ФД **56**, перегруппировывающихся в пирролдионы **55** [17, 20] (схема 34).

Схема 35



При взаимодействии с диэтил- и диизопропилкарбодиимидами образуются фуро[2,3-*d*]пиримидин-2,3-дионы **58** и пирролдионы **55** как минорные продукты [17, 18, 20, 35] (схема 36).

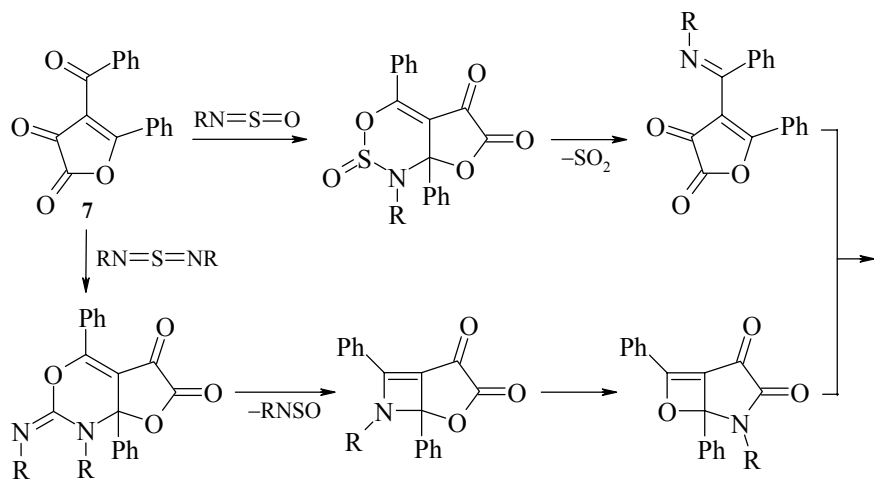
Схема 36

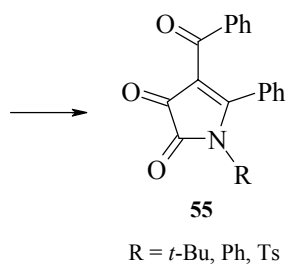


3.3.4 Реакции с сульфонилами́нами и диими́нами серы

4-Бензоил-5-фенил-ФД **7** реагирует с сульфонилами́нами и диими́нами серы с образованием 4-бензоил-5-фенил-2,3-дигидропиррол-2,3-дионов **55** [18, 20] (схема 37).

Схема 37

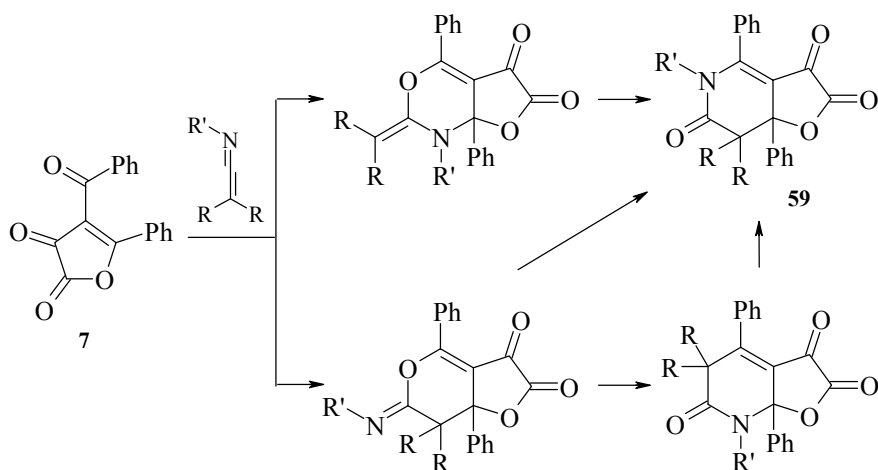




3.3.5 Реакции с кетениминами

N-Арилкетенимины с 4-бензоил-5-фенил-ФД **7** после первоначального [4+2]-циклоприсоединения и нескольких перегруппировок дают фууро[3,2-*c*]пиридин-2,3,6-трионы **59** [16, 35, 39, 40] (схема 38).

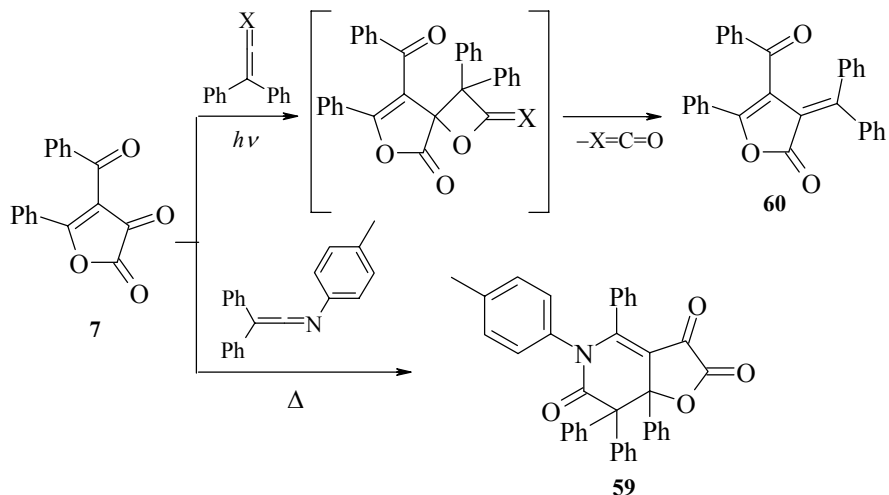
Схема 38



3.3.6 Взаимодействие с кетенами

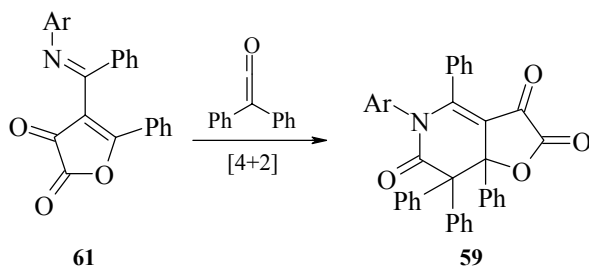
В результате термической реакции 4-бензоил-5-фенил-ФД **7** с N-(4-метилфенил)-дифенилкетенимином образуется продукт [4+2]-циклоприсоединения – фууро[3,2-*c*]пиридин-2,3,6-трион **59** [35]. В то же время фотохимическая реакция с кетенимином и соответствующим кетеном приводит к 3-дифенилметилден-2,3-дигидро-2-фуранону **60** в результате [2+2]-циклоприсоединения с последующим элиминированием [35, 36] (схема 39).

Схема 39



4-[α -(Арилимино)бензил]-5-фенил-ФД **61** взаимодействуют с дифенилкетеном 1,3-азадиеновой системой и превращаются в фуро[3,2-с]пиридин-1,3,6-трионы **59** [16, 20] (схема 40).

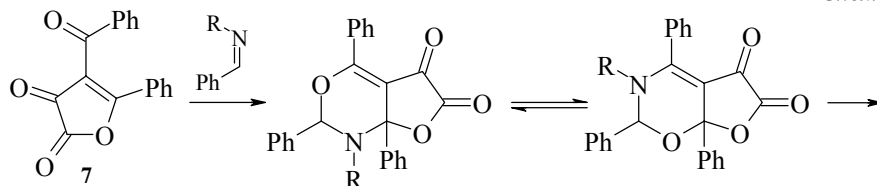
Схема 40

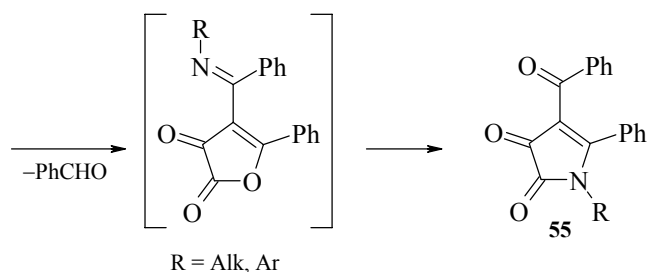


3.3.7 Взаимодействие с имидами

Продуктами реакции арилиминов с 4-бензоил-5-фенил-ФД **7** являются 1-арил-4-бензоил-5-фенил-2,3-дигидро-2,3-пирролдионы [37]. С алкилиминами при низких температурах получены нестабильные продукты присоединения [38], которые при нагревании перегруппировываются в N-алкилпиррол-2,3-дионы **55** (схема 41).

Схема 41



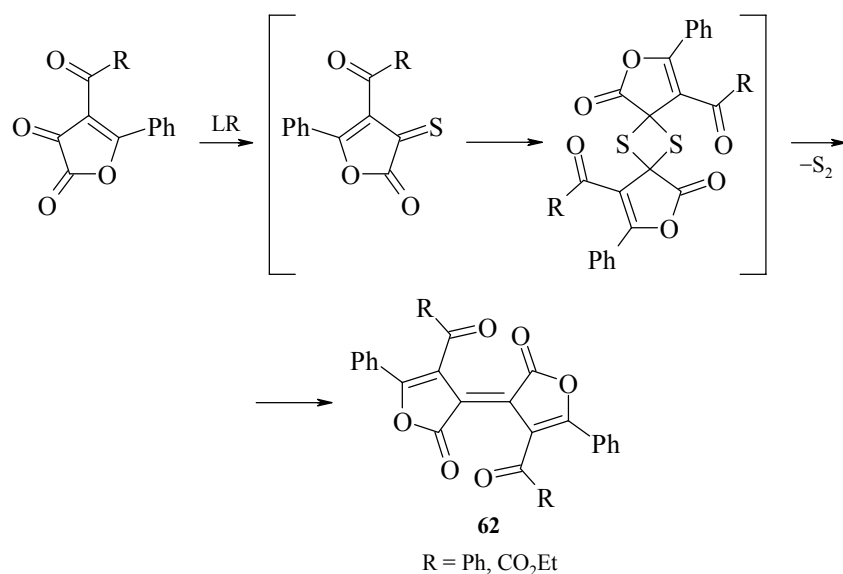


При взаимодействии 4-бензоил-5-фенил-ФД **7** с N,N'-дибензиден-*n*-фенилендиамином образуется соответствующий *бис*-пиррол-2,3-дион [38].

3.4 Реакции с реагентом Лавессона

Реагент Лавессона (LR) – 2,4-*бис*-(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дитион – реагирует с 4-бензоил- и 4-этоксикарбонил-5-фенил-ФД с образованием замещенных *бис*-фуранонов **62**, строение которых подтверждено РСА [41] (схема 42).

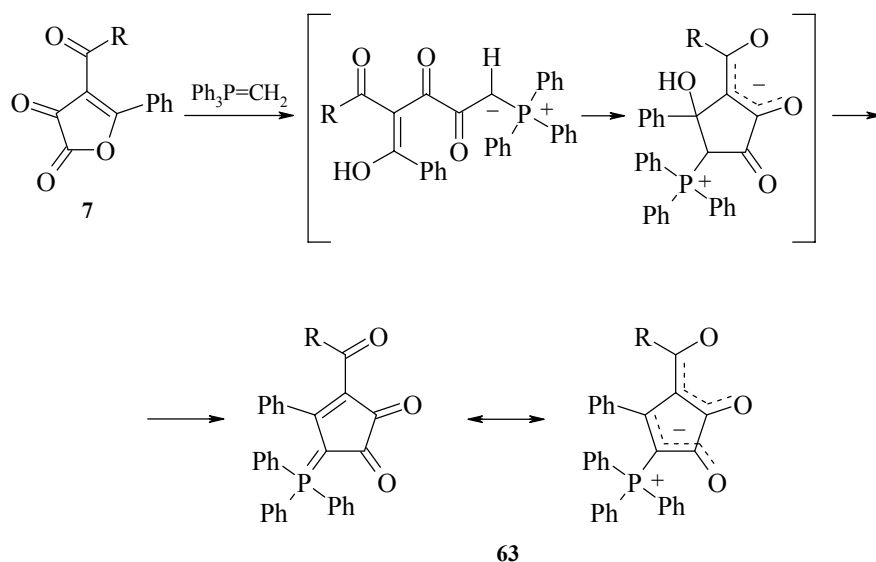
Схема 42



3.5 Взаимодействие с замещенными фосфоранами

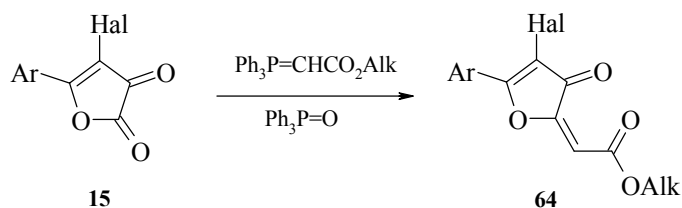
4-Бензоил-5-фенил-ФД **7** реагирует с метилентрифенилфосфораном с образованием 4-бензоил-2,3-диоксо-5-фенилциклопентен-1-трифенилфосфорида **63** [42] (схема 43).

Схема 43



5-Арил-4-галоген-ФД **15** взаимодействуют с алкоксикарбонилметилентрифенилфосфоранами с образованием 4-замещенных *Z*-2-алкоксикарбонилметилена-5-арил-4-галоген-2,3-дигидро-3-фуранонов **64** [51, 52] (схема 44).

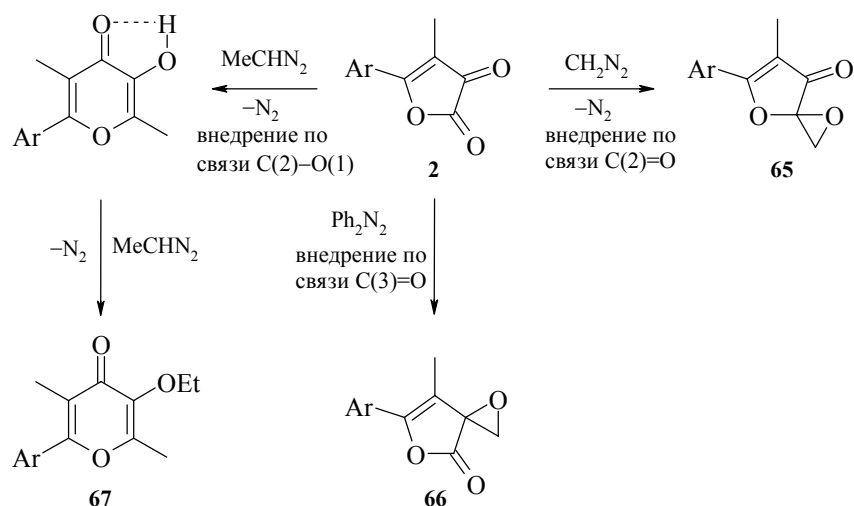
Схема 44



3.6 Взаимодействие с алифатическими диазосоединениями

5-Арил-4-метил-ФД **2** в реакциях с диазоалканами и фенилдиазометаном превращаются в спиро(оксиран-фураноны) **65**, **66** или замещенные пираноны **67** [19] (схема 45).

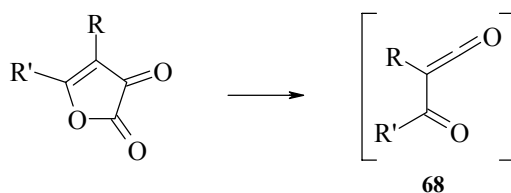
Схема 45



4. Термическое декарбонилирование 2,3-дигидрофуран-2,3-дионов

Замещенные ФД являются термически неустойчивыми и разлагаются при температурах, близких к их температурам плавления ($130\text{--}140^\circ\text{C}$). В растворах температура термолитического разложения снижается на $50\text{--}70^\circ\text{C}$. Установлено, что замещенные ФД при нагревании подвергаются декарбонилированию (отщепляют молекулу CO) и превращаются в реакционноспособные ацилкетены **68** [6, 14, 43–46] (схема 46).

Схема 46



Вакуумным флеш-пиролизом удалось охарактеризовать дибензоилкетен, полученный из 4-бензоил-5-фенил-ФД **1** [47], по полосе поглощения кетенового фрагмента при 2140 см^{-1} , наблюдаемой в ИК спектре при -196°C [47]. При нагревании до -79°C поглощение исчезает, что свидетельствует о неустойчивости кетена.

Методом волнометрии изучена кинетика термического декарбонилирования 5-арил-4-галоген-ФД **15** и установлено, что полярные растворители замедляют его, что указывает на меньшую полярность переходного состояния реакции по сравнению с исходным. Сделан вывод, что процесс декарбонилирования этих ФД – хеле-

тропное $[\pi 2s + \delta 2s + \delta 2s]$ циклоэлиминирование, а введение галогена уменьшает его согласованность по сравнению с 4-незамещенными аналогами [14].

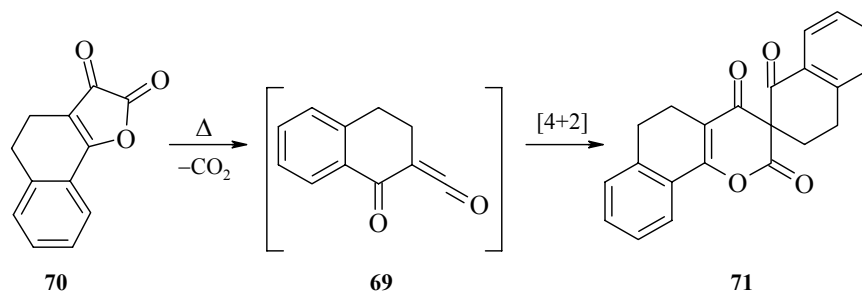
Ацил(ароил)кетены, генерируемые термолизом ФД, вступают в реакции [4+2]-циклоприсоединения с активными диенофилами [53], а в отсутствие партнеров по взаимодействию стабилизируются внутри- или межмолекулярно.

4.1 Пути стабилизации ацилкетенов при отсутствии партнеров по реакции

Пути стабилизации ацилкетенов, генерируемых термолизом 4,5-дизамещенных ФД, определяются структурой заместителей в них. Наиболее распространенный путь стабилизации – реакция [4+2]-циклоприсоединения, причем одна молекула ацилкетена участвует в реакции в качестве диена сопряженной системой связей $O=C-C=C$, а другая – в качестве диенофила связью $C=C$ кетенового фрагмента.

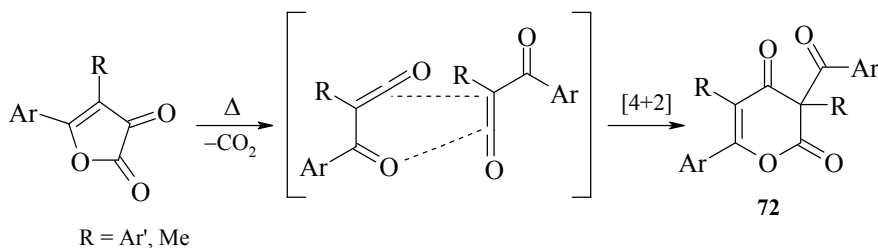
В случае кетена **69**, полученного из 4,5-дигидронафто[2,1-*b*]ФД **70**, образуется соответствующий спиропиран **71** [6, 49] (схема 47).

Схема 47



Аналогично, с образованием 2-пиранонов **72** стабилизируются арил(ароил)- и ароил(метил)кетены, генерируемые термолизом соответствующих ФД [6, 44, 45, 48] (схема 48).

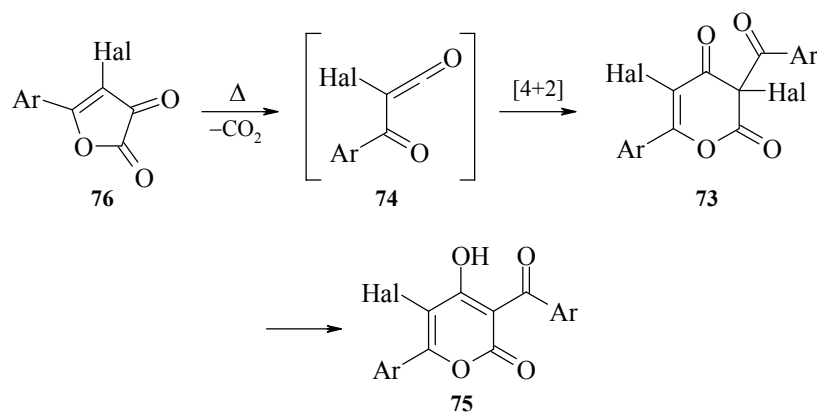
Схема 48



3,5-Дибром-6-арил-3-ароилпиран-2,4-дионы **73** ($Hal = Br$), образующиеся при димеризации ароил(галоген)кетенов **74**, нестабильны и, как полагают авторы работы [14], при выделении гидролизуются под действием влаги воздуха до 6-арил-

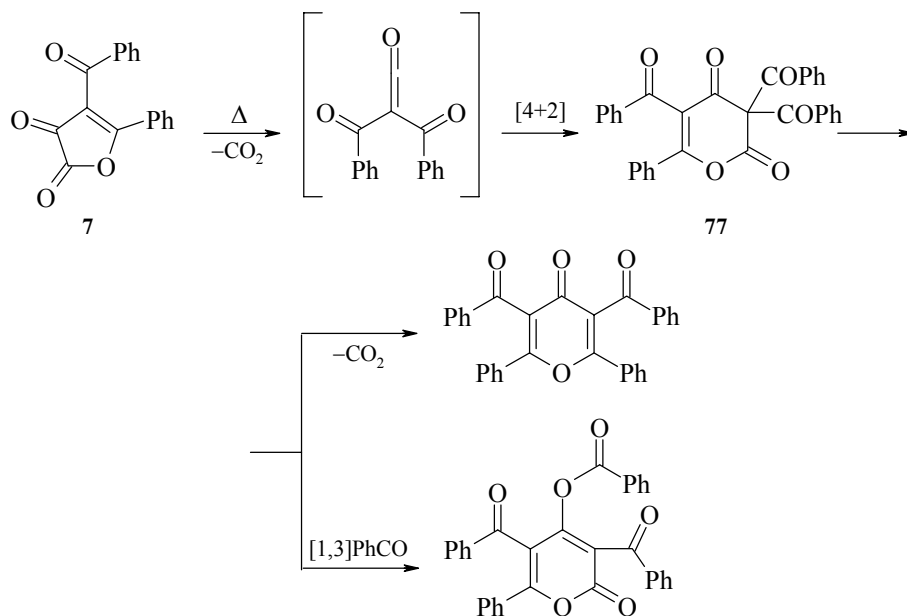
3-ароил-5-бром-4-окси-2-пиранонов **75**. Димер **73** (Hal = Cl), содержащий два атома галогена, выделен лишь из 5-(*n*-толил)-4-хлор-ФД **76** (Ar = *p*-Tol, Hal = Cl) [14] (схема 49).

Схема 49



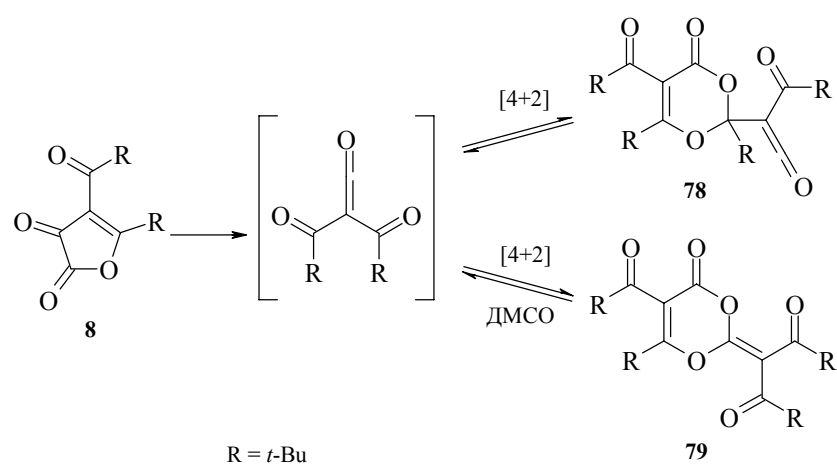
4-Бензоил-5-фенил-ФД **7** элиминирует CO с образованием дибензоилкетена [44], вступающего в реакцию [4+2]-циклоприсоединения. В образовавшемся димере **77** происходит выделение CO_2 либо 1,3-сдвиг бензоильной группы [1, 47, 49, 50] (схема 50).

Схема 50



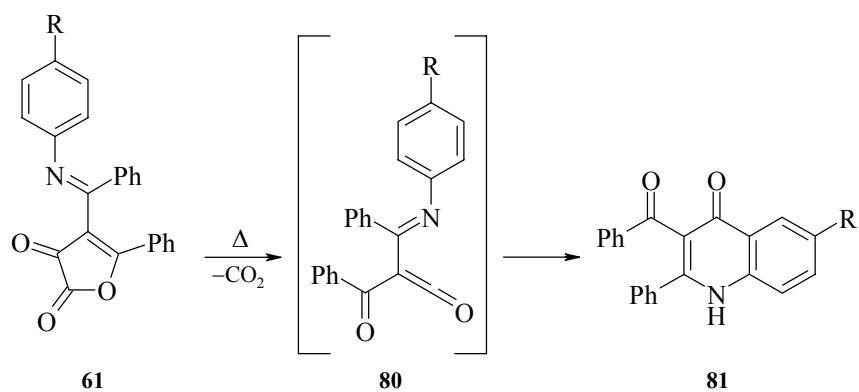
Дипивалоилкетен стабилизируется по реакции [4+2]-циклоприсоединения с участием связи C=O пивалоильного фрагмента одной и ароилкетенового фрагмента второй молекулы кетена, причем образующийся продукт **78** сохраняет кетеновую функцию. Димеризация в полярных растворителях приводит к изомерному димеру **79** [44, 49, 50] (схема 51).

Схема 51



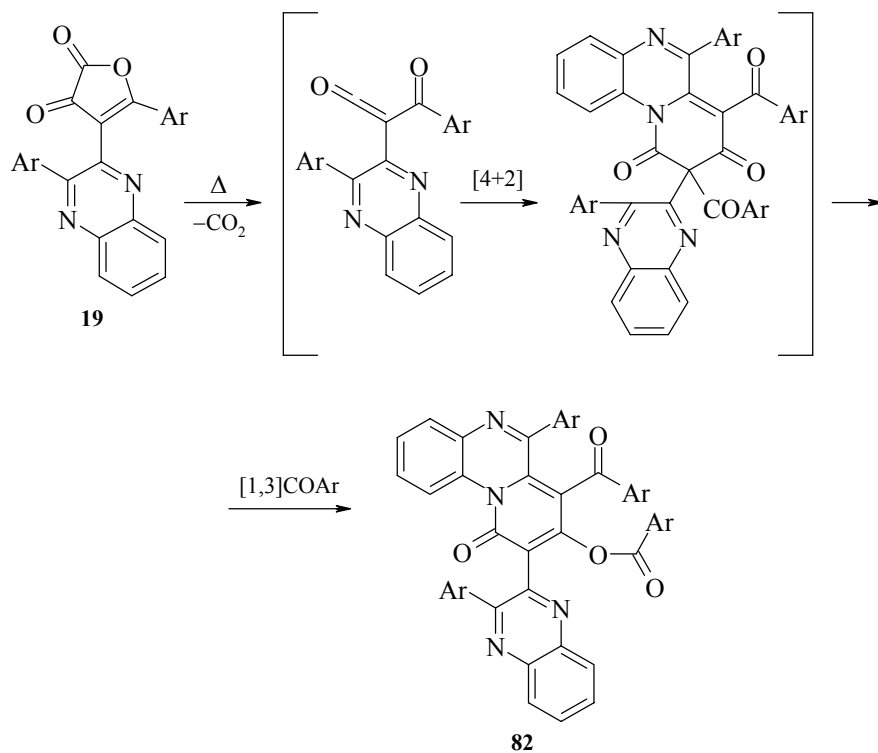
Термолиз 4-[α -(арилимино)бензил]-5-фенил-ФД **61** приводит к образованию ацил(имидоил)кетена **80**, циклизующегося в замещенный 4-хинолон **81** [17] (схема 52).

Схема 52



Термолиз 5-арил-4-хиноксалинил-ФД **19** приводит к образованию 5-арил-2-(3-арил-2-хиноксалинил)-4-ароил-3-ароилокси-1*H*-пиридо[1,2-*a*]хиноксалин-1-онов **82** [63] (схема 53).

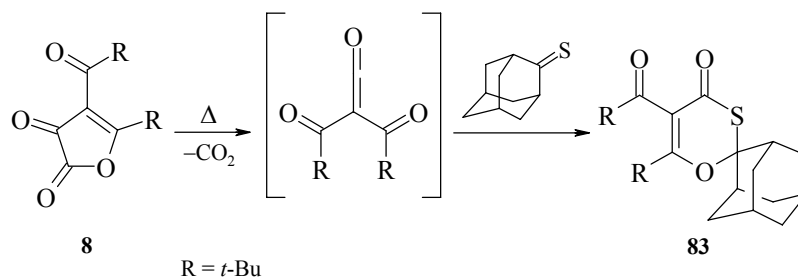
Схема 53



4.2 Взаимодействие ацилкетенов с C=O-, C=S-, C≡N-функциями

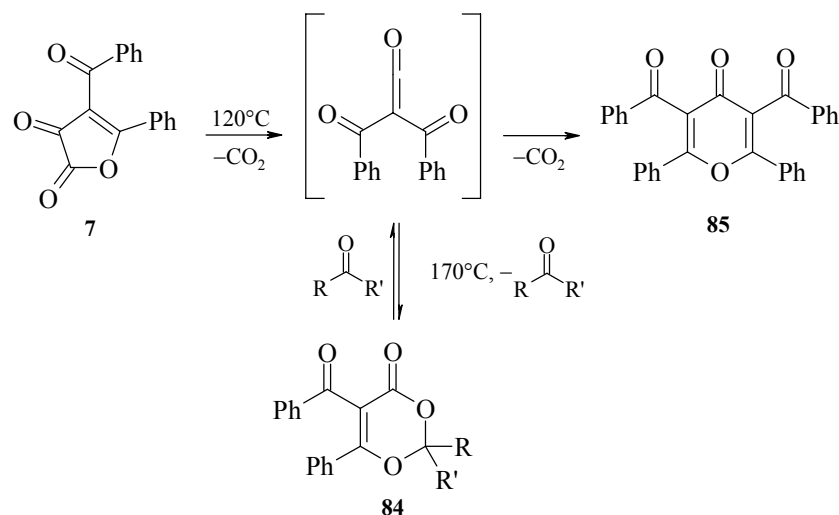
Дипивалоилкетен, генерируемый декарбонилированием 5-(*трет*-бутил)-4-пивалоил-ФД **8**, взаимодействует с адамантантионом по схеме [4+2]-циклоприсоединения, давая спира́н **83** [49] (схема 54).

Схема 54



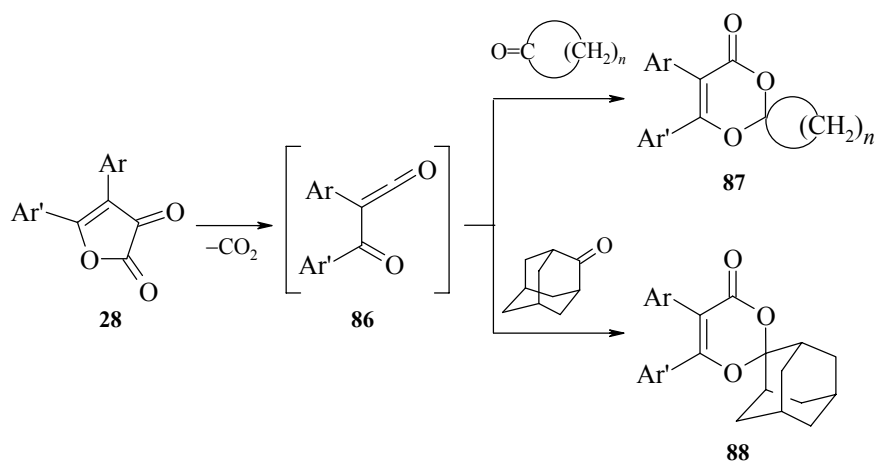
4-Бензоил-5-фенил-ФД **7** при 120°C генерирует дибензоилкетен, который реагирует с альдегидами и кетонами, образуя 1,3-диоксин-4-оны **84**, распадающиеся при 170°C на исходные компоненты, причем кетен превращается в 3,5-дибензоил-2,6-дифенилпиран-4-он **85** [54] (схема 55).

Схема 55



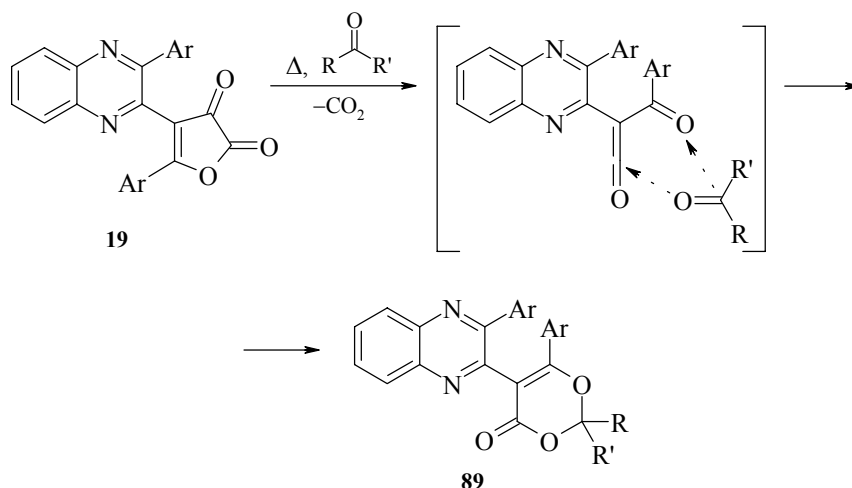
При термоллизе 4,5-диарил-ФД **28** происходит генерирование арил(ароил)кетенов **86**, участвующих в реакциях [4+2]-циклоприсоединения с циклоалканонами и адамантононом с образованием соответствующих спироциклоаддуктов **87**, **88** [55, 56] (схема 56).

Схема 56



Выдерживание 5-арил-4-хиноксалинил-ФД **19** при температуре 138–140°C в присутствии альдегидов и кетонов приводит к образованию 3-арил-2-(6-арил-4-оксо-2-замещенных 4*H*-1,3-диоксин-5-ил)хиноксалинов **89** (схема 57).

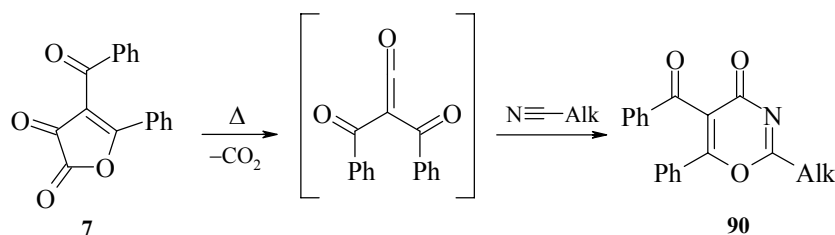
Схема 57



Образование этих соединений происходит вследствие [4+2]-циклоприсоединения ароил(имидоил)кетенов, генерируемых термическим декарбонилированием фурандионов, с альдегидами и кетонами, причем ароил(имидоил)кетен участвует в реакции в качестве диена сопряженной системой связей C=C–C=O ароилкетенового фрагмента, а альдегид или кетон – в качестве диенофила – карбонильной группой; структура адамантильного производного подтверждена РСА.

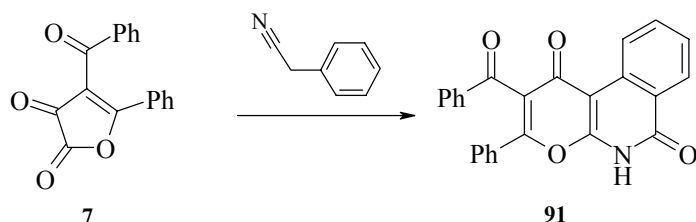
Алифатические нитрилы реагируют с дибензоилкетеном, образующимся в результате термолитического декарбонилирования 4-бензоил-5-фенил-ФД **7**, с образованием 2-алкил-5-бензоил-6-фенил-1,3-оксазин-4-онов **90** (схема 58).

Схема 58



В случае фенилацетонитрила кроме оксазинона, аналогичного соединению **90**, в качестве минорного продукта образуется 9-бензоил-8-фенил-6*H*-пирано[2,3-*c*]-изохинолин-6,10-дион **91** [57] (схема 59).

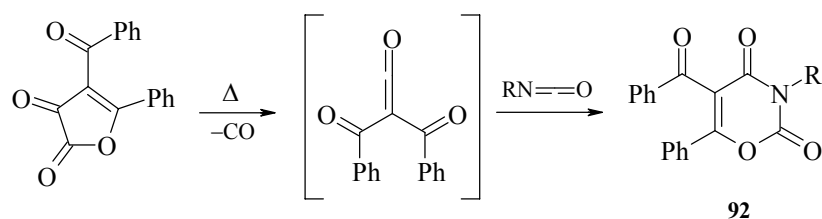
Схема 59



4.3 Взаимодействие с гетерокумуленами

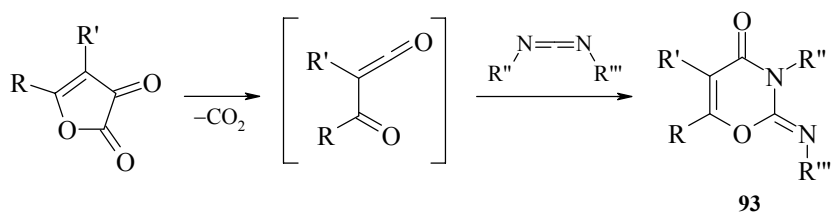
При реакции дибензоилкетена с изоцианатами образуются оксазиндионы **92** [58] (схема 60).

Схема 60

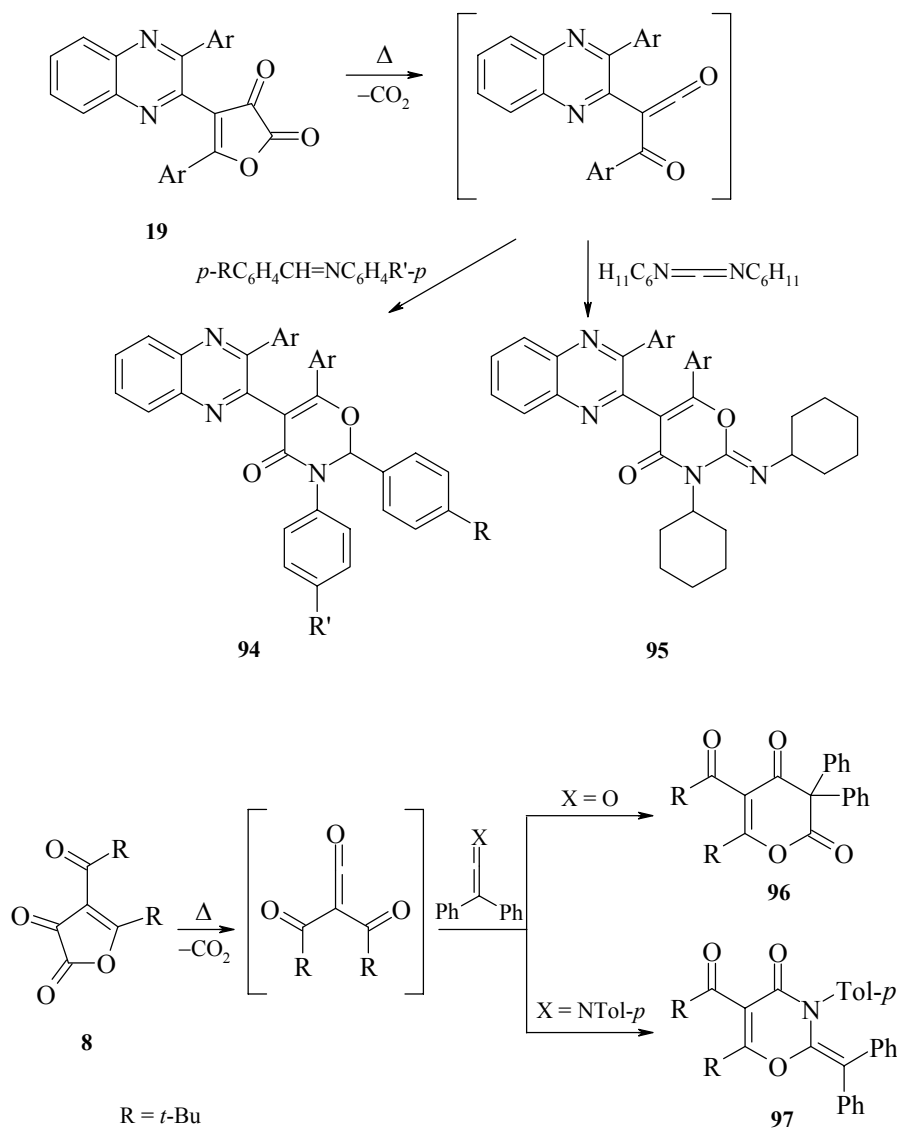


Аналогично, по схеме [4+2]-циклоприсоединения, происходит взаимодействие карбодиимидов с дибензоил- и дипивалоилкетенами, приводящее к иминам **93** [44, 58] (схема 61).

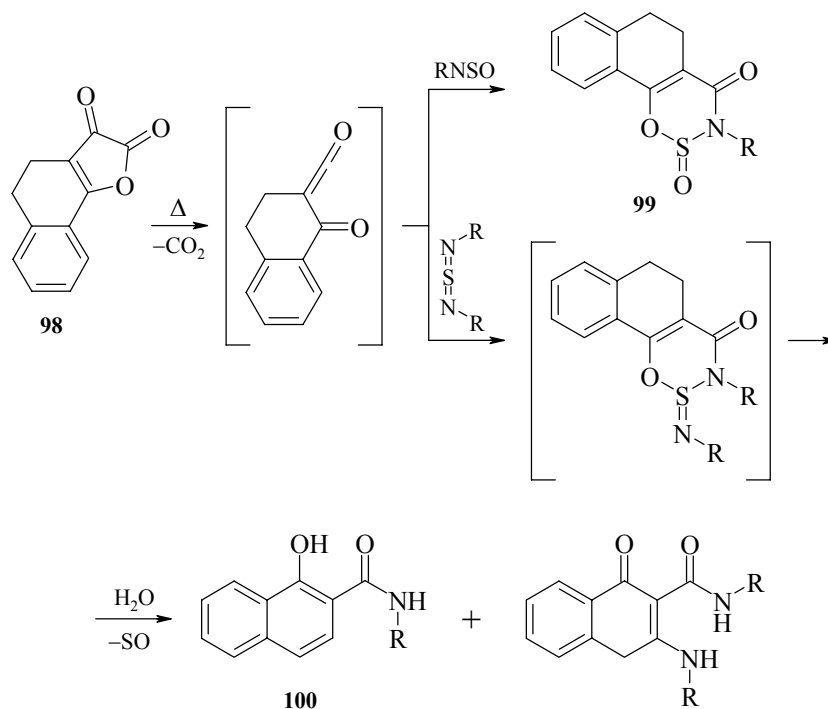
Схема 61



Термолиз 5-арил-4-хиноксалинил-ФД **19** в присутствии оснований Шиффа и дициклогексилкарбодиимида также приводит к образованию [4+2]-циклоаддуктов **94**, **95**. Участие в циклоприсоединении ароилкетенового фрагмента подтверждено РСА. Дипивалоилкетен реагирует с дифенилкетеном и дифенилкетимином по аналогичной схеме с участием связи $\text{C}=\text{C}$ кетена или связи $\text{C}=\text{N}$ кетенимина, давая замещенные пирандион **96** и оксазинон **97** соответственно [44] (схема 62).



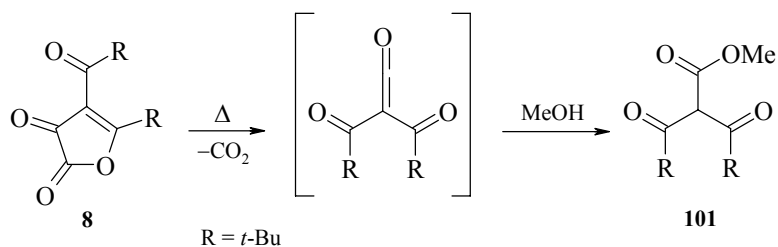
4,5-Дигидронафто[1,2-*b*]фуран-2,3-дион **98** в условиях термолиты вступает в реакцию с сульфониламинами с образованием замещенных оксатиазинов **99** [49, 60]. Аналогично протекает и взаимодействие с дииминами серы, однако образующиеся циклоаддукты гидролизуются до 1-гидрокси-2-нафтамидов **100** [60] (схема 63).



4.4 Взаимодействие со слабыми нуклеофилами

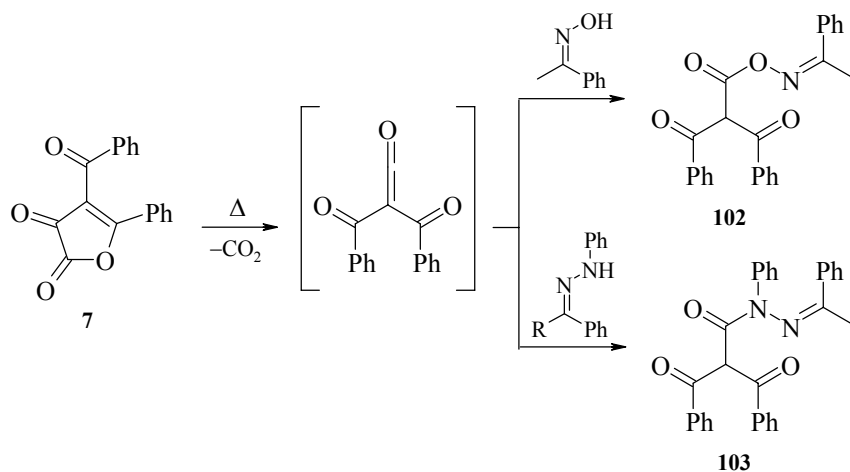
В присутствии нуклеофилов, неспособных к раскрытию цикла 4,5-дизамещенных ФД, возможно генерирование ацилкетенов, которые реагируют с нуклеофилами.

Дипивалоилкетен, полученный термоллизом 5-(*трет*-бутил)-4-пивалоил-ФД **8**, взаимодействует с метанолом с образованием соответствующего эфира **101** [50] (схема 64).



При термоллизе 4-бензоил-5-фенил-ФД **7** в присутствии оксимов и фенилгидразонов образуются соответствующие производные дибензоилуксусной кислоты **102**, **103** [27, 28] (схема 65).

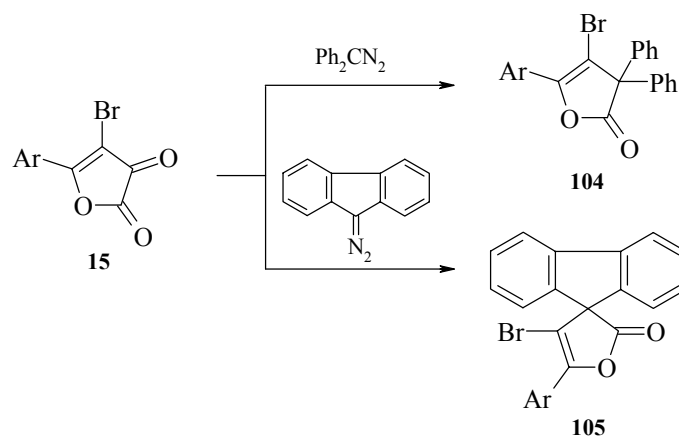
Схема 65



4.5 Взаимодействие с диазосоединениями

5-Арил-4-бром-ФД **15** реагируют с дифенилдиазометаном и 9-диазофлуореном по схеме, включающей ацилирование ароилкетеном диазоалкана, последующее элиминирование азота и циклизацию в замещенные 2-фураноны **104**, **105** [46, 59] (схема 66).

Схема 66



При термоллизе 5-арил-4-метил-ФД **2** в присутствии дибензоилдiazометана образуются только димеры ароилкетенов, по-видимому, вследствие разложения диазокетона в используемых условиях [45].

5. Заключение

Методики получения 4,5-дизамещенных 2,3-дигидро-2,3-фурандионон просты по исполнению, выходы, как правило, хорошие [1, 3, 4–18, 22], а химическое поведение весьма интересно и разнообразно. На основе ФД можно получать труднодоступные иными путями гетероциклы, отличающиеся размером цикла, количеством и взаимным расположением гетероатомов [9–12, 14, 23–25, 27–60, 64]. Строение многих гетероциклов, полученных на основе ФД, подтверждено РСА [20, 27, 28, 35, 41, 50].

Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты № 01-03-32641, № 02-03-96411).

Литература

1. Ziegler E., Eder M., Belegatis C., Prewedourakis E., *Monatsh. Chem.* **1967** 98 2249.
2. а) Шуров С.Н., Андрейчиков Ю.С.; б) Колленц Г., в кн. *Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов*, под ред. Андрейчикова Ю.С., Пермь: Изд-во Перм. ун-та, 1994.
3. Андрейчиков Ю.С., Козлов А.П., А. с. СССР 777 030, *Бюлл. изобрет.* **1980** (41) 88.
4. Залесов В.В., Козлов А.П., *ЖОрХ* **2002** 38 (10) 1544.
5. Horton W.I., Hummel C.E., Jonson H.W., *J. Am. Chem. Soc.* **1953** 75 (4) 944.
6. Murai S., Hasegawa K., Sonoda N., *Angew. Chem.* **1975** 87 (18) 668.
7. Масливец А.Н., Тарасова О.П., Андрейчиков Ю.С., *ЖОрХ* **1992** 28 (6) 1287.
8. Тарасова О.П., Масливец А.Н., *Тез. докл. межвуз. конф. молодых ученых "Человек: перспективы исследования"*, Пермь, 1990, с. 107.
9. Масливец А.Н., Симончик О.Л., *Тез. докл. конф. молодых ученых ПГУ*, Пермь, 1991, с. 12.
10. Масливец А.Н., Лисовенко Н.Ю., Головнина О.В. и др., *ХТС* **2000** (4) 556.
11. Kollenz G., Kappe C.O., Abd El-Nabi H.A., *Heterocycles* **1991** 32 (4) 669.
12. Saalfrank R.W., Lutz T., Hoerner B., *et al.*, *Chem. Ber.* **1991** 124 (10) 2289.
13. Kollenz G., Penn G., Dolenz G., *et al.*, *Chem. Ber.* **1984** 117 1299.
14. Андрейчиков Ю.С., Гельт Н.В., Козлов А.П., *ЖОрХ* **1984** 20 (8) 1749.
15. Alper H., Vasapollo G., *Tetrahedron Lett.* **1989** 30 (20) 2617.
16. Kollenz G., Penn G., Ott W., Peters K., *et al.*, *Heterocycles* **1987** 26 (3) 625.
17. Kollenz G., Penn G., Ott W., Peters K., *et al.*, *Chem. Ber.* **1984** 117 (4) 1310.
18. Neilmaeyer W., Kappe C.O., Sterk H., *et al.*, *Chem. Ber.* **1993** 126 2061.
19. Залесов В.В., Катаев С.С., Пименова Е.В., Некрасов Д.Д., *ЖОрХ* **1998** 34 (1) 112.

20. Kollenz G., Heilmaeyer W., Sterk H., *Synthesis and applications of isotopically labelled compounds*, 1994, p. 773.
21. Kollenz G., Ziegler E., Ott W., Igel H., *Z. Naturforsch. B* **1976** 31 (11) 1511.
22. Kozlov A.P., Kononov A.Yu., Maslivets A.N., Andreichikov Yu.S., 5 *International Symposium on Furan Chemistry*, 1988, p. 134.
23. Масливец А.Н., Смирнова Л.И., Машевская И.В. и др., *Тез. докл. 7 всесоюз. конф. "Химия дикарбонильных соединений"*, 1991, с. 129.
24. Penn G., *Thesis University of Graz*, 1984, p. 52.
25. Terpetschnig E., *Diploma Thesis University of Graz*, 1984, p. 40.
26. Akcamur Yu., Kollenz G., *Orp. Prep. Proc. Int.* **1987** 19 (1) 52.
27. Akcamur Yu., Penn G., Ziegler E., *et al.*, *Monatsh. Chem.* **1986** 117 (2) 231.
28. Akcamur Yu., Altural B., Saripinar E., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1988** 25 (5) 1419.
29. Altural B., Akcamur Yu., Saripinar E., *et al.*, *Monatsh. Chem.* **1989** 120 1015.
30. Ott W., Ziegler E., Kollenz G., *Synthesis* **1976** (7) 477.
31. Juhasz-Riede Zs., Hajos G., Kollenz G., Messmer A., *Chem. Ber.* **1989** 112 (10) 1935.
32. Kollenz G., Akcamur Yu., *Istanbul Univ. Fen. Fak. Mec. Seri C* **1981** 46 75.
33. Kollenz G., Ott W., Ziegler E., *et al.*, *Liebigs Ann. Chem.* **1984** (6) 1137.
34. Peters K., Kollenz G., *Chem. Ber.* **1981** 114 (13) 1206.
35. Terpetschnig E., Penn G., Kollenz G., *et al.*, *Tetrahedron* **1991** 47 (19) 3045.
36. Penn G., Kollenz G., *Oesterr. Chem. Z.* **1983** 234.
37. Ott W., Terpetschnig E., Sterk H., Kollenz G., *Synthesis* **1987** (2) 76.
38. Ott W., Kollenz G., Ziegler E., *Synthesis* **1975** (7) 433.
39. Fabian W., Kollenz G., *J. Mol. Struct. (Theochem.)* **1989** 187 199.
40. Fabian W., Kollenz G., *J. Org. Chem.* **1997** 62 8497.
41. Kollenz G., Penn G., Theuer R., *et al.*, *Tetrahedron* **1996** 52 (15) 5427.
42. Kollenz G., Ziegler E., Igel H., Labes Ch., *Chem. Ber.* **1976** 109 (7) 2503.
43. Andreichikov Yu., Shurov S., Maslivets A., *Int. Chem. Congress of Pacific Basin Societies*, 1995, p. 1137.
44. Карпе С.О., Faerber G., Wentrup C., Kollenz G., *J. Org. Chem.* **1992** 57 7078.
45. Пименова Е.В., Залесов В.В., Катаев С.С., Некрасов Д.Д., *ЖОХ* **1997** 67 (4) 674.
46. Андрейчиков Ю.С., Бригаднова Е.В., Масливец А.Н., Шапетько Н.Н., *Тез. докл. "Химия и биологическая активность diaзосоединений"*, 1988, с. 27.
47. Wentrup C., Winter H.W., Cross G., *et al.*, *Angew. Chem.* **1984** 94 (10) 791.
48. Андрейчиков Ю.С., Гейн Л.Ф., Плахина Т.Д., *ЖОрХ* **1980** 26 (11) 2336.
49. Wentrup C., Heylmayer W., Kollenz G., *Synthesis* **1994** 1219.
50. Карпе О.С., Evans R.A., Kennrad C.H., Wentrup C., *J. Am. Chem. Soc.* **1991** 113 4234.
51. Андрейчиков Ю.С., Козьминых В.О., Манелова Е.Н., *ЖОрХ* **1985** 21 (2) 402.
52. Козьминых В.О., Козьминых Е.Н., Андрейчиков Ю.С., *ХГС* **1989** (8) 1034.
53. Jaeger G., Wenzelburger J., *Liebigs Ann. Chem.* **1976** 1698.
54. Kollenz G., Ziegler E., Ott W., Kriwetz G., *Z. Naturforsch. B* **1977** 32 (6) 701.
55. Востров Е.С., Масливец А.Н., в сб. *Науч. трудов "Новые достижения в химии карбонильных соединений"*, Саратов, 2000, с. 40.

56. Востров Е.С., Масливец А.Н., Тез. докл. "I-ой Всесоюзной конференции по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста", Суздаль, 2000, с. 140.
57. Ziegler E., Kollenz G., Kriwetz G., Ott W., *Liebigs Ann. Chem.* **1977** (10) 1751.
58. Kollenz G., Igel H., Ziegler E., *Monatsh. Chem.* **1972** 103 (2) 450.
59. Андрейчиков Ю.С., Гельт Н.В., *ЖОрХ* **1984** 20 (2) 411.
60. Minami T., Yamauchi Y., Ohschiro Y., *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1997** (8) 904.
61. Масливец А.Н., Лисовенко Н.Ю., Красных О.П. и др., *ХГС* **2002** (3) 398.
62. Востров Е.С., Лисовенко Н.Ю., Тарасова О.П., Масливец А.Н., *ХГС* **2001** (9) 1282.
63. Лисовенко Н.Ю., Красных О.П., Алиев З.Г. и др., *ХГС* **2001** (10) 1429.
64. Некрасов Д.Д., *ХГС* **2001** (3) 291.

Синтез и химические свойства оксазолидин-4,5-дионов

Некрасов Д.Д.

Пермский государственный университет
614600, Пермь, ул. Букирева, 15

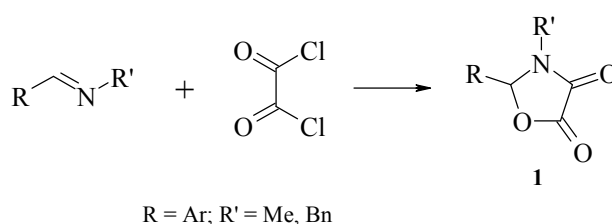
Введение

Первые сведения о синтезе соединений, содержащих оксазолидин-4,5-дионовый цикл, относятся к 1914 г. [1], однако активно они начали изучаться с конца 50-х годов. Интерес как к этим соединениям, так и близким к ним по строению другим пятичленным насыщенным вицинальным диоксогетероциклам (например, тетрагидрофуран-2,3-дионом или пирролидин-2,3-дионом) связан с наличием в их молекулах реакционноспособного оксалильного фрагмента [2]. Присутствие двух гетероатомов в цикле оксазолидиндионов вносит специфические особенности в химические свойства этих соединений. Менее насыщенные оксазолин-4,5-дионы, в отличие от оксазолидин-4,5-дионов, термически неустойчивы [3] и поэтому в органическом синтезе нашли ограниченное применение.

Синтез оксазолидин-4,5-дионов

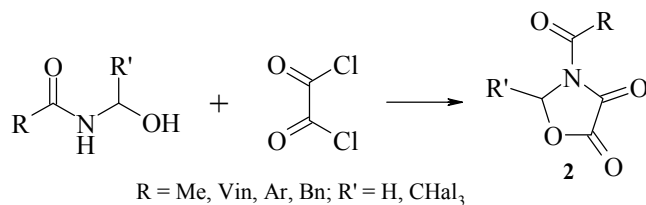
Большинство методов синтеза оксазолидин-4,5-дионов основано на использовании в качестве исходного реагента дихлорангидрида щавелевой кислоты. Так, при кипячении в диоксане оснований Шиффа с эквивалентным количеством оксалилхлорида образуются оксазолидин-4,5-дионы **1** [4, 5] (схема 1).

Схема 1



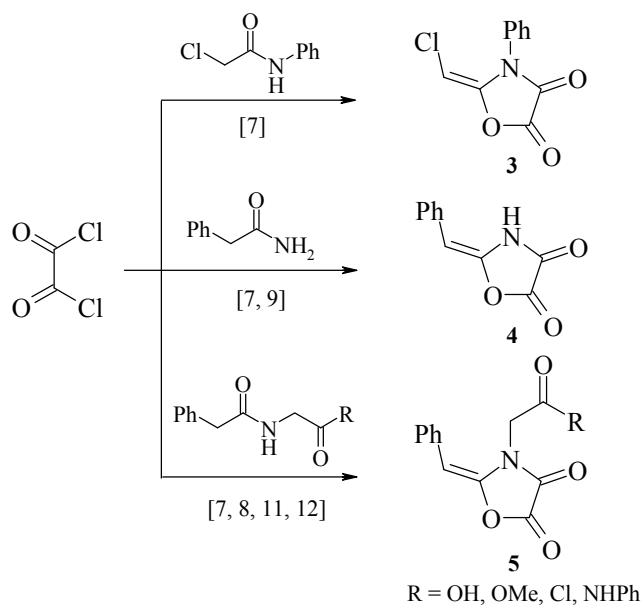
Реакция N-(гидроксиметил)амидов с оксалилхлоридом в присутствии карбоната или гидрокарбоната калия приводит к образованию оксазолидин-4,5-дионов **2**. Соединения **2** получены также из дилитийпроизводных N-(гидроксиметил)бензамида, однако в качестве основного продукта в этом случае образуются N-метиллен-бис-бензамиды [6] (схема 2).

Схема 2



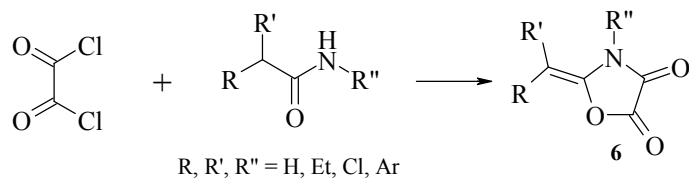
Реакции оксалилхлорида с хлорацетамидами и фенилацетамидами позволяют получать 2-метиленоксазолидин-4,5-дионы **3–5** (схема 3).

Схема 3



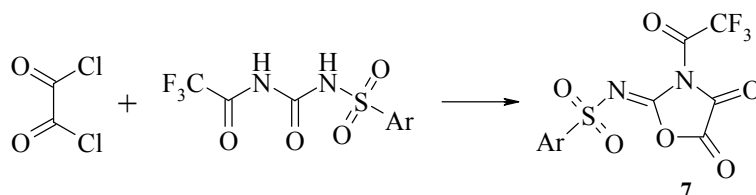
Взаимодействием оксалилхлорида с дизамещенными ацетанилидами получают 2-метиленоксазолидин-4,5-дионы **6**; как и в предыдущих случаях, выделяющийся хлористый водород связывают карбонатом калия [7, 10] (схема 4).

Схема 4



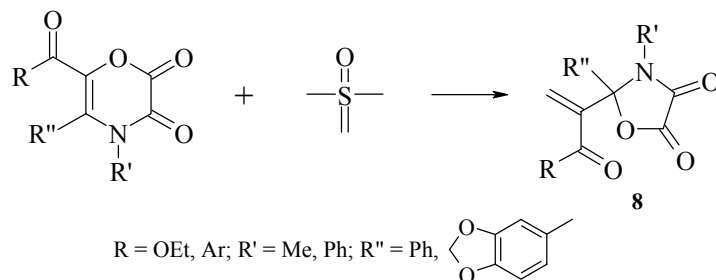
Значительно реже для синтеза оксазолидиндионов используются мочевины. Например, при взаимодействии N-трифторацетил-N'-арилсульфонилмочевины получены оксазолидин-4,5-дионы **7** [13]. В качестве акцептора HCl в этой реакции используется триэтиламин (схема 5).

Схема 5



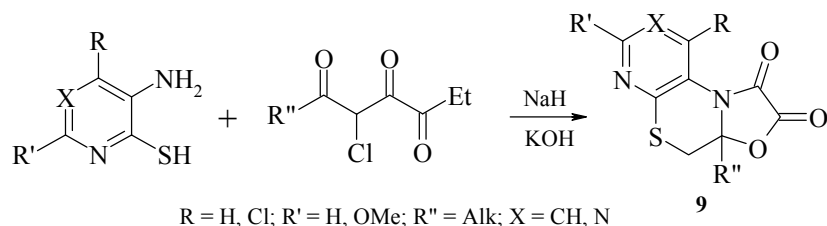
Необычный способ синтеза оксазолидин-4,5-дионов **8** сужением цикла 2,3-диоксо-4H-1,4-оксазиндионов под действием диметилсульфоксонийметилида предложил Тода с сотрудниками [14] (схема 6).

Схема 6



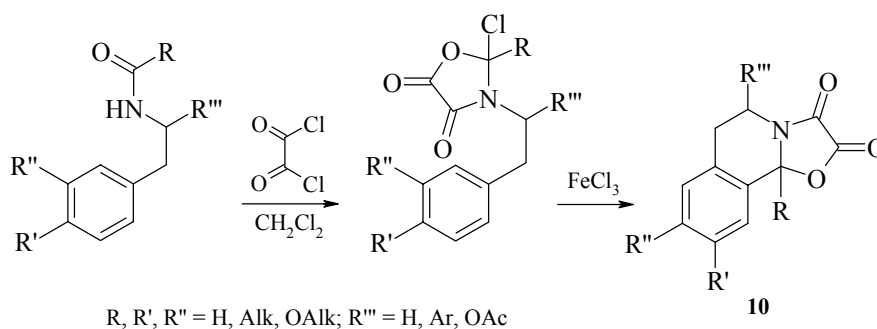
При реакции *o*-аминотиолов – производных пиридина и пиримидина – с эфирами β-галоген-α,γ-дикетокислот образуются трициклические оксазолидин-4,5-дион **9** [15] (схема 7).

Схема 7



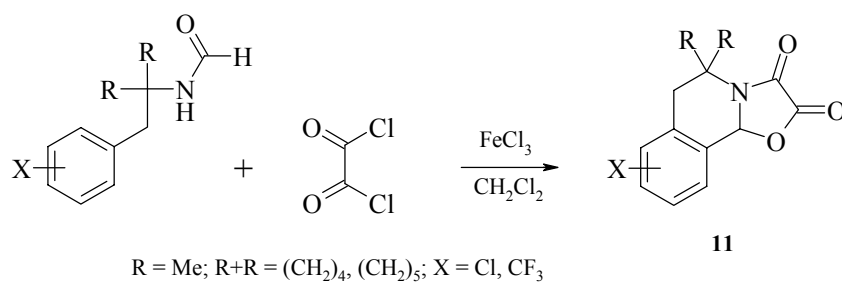
Конденсированные оксазолидин-4,5-дионы **10** получены циклизацией фенил-этиламидов под действием оксалилхлорида в присутствии безводного хлорида железа [16] (схема 8).

Схема 8



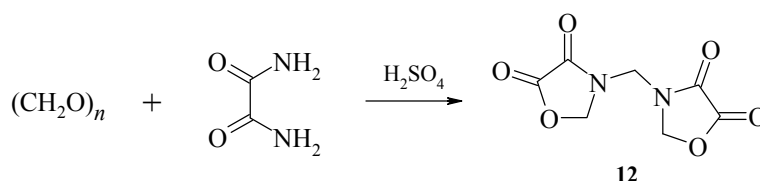
Аналогичным способом получены оксазолидиндионы **11** [17] (схема 9).

Схема 9



Из оксамида и параформа в присутствии концентрированной серной кислоты получены метилен-бис-оксазолидин-4,5-дионы **12** [18] (схема 10).

Схема 10

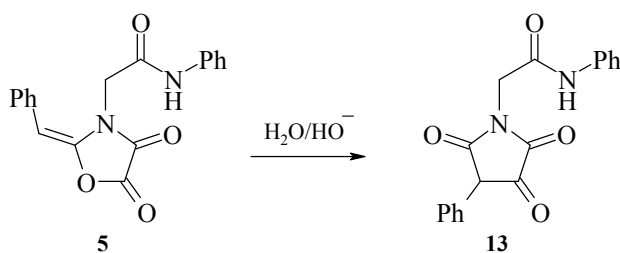


Химические свойства оксазолидин-4,5-дионов

В отличие от большинства насыщенных пятичленных 2,3-диоксогетероциклов у оксазолидиндионов карбонильная группа в положении 4 химически инертна. В целом для них характерны реакции дециклизации, рециклизации и деструкции оксазолидинового цикла.

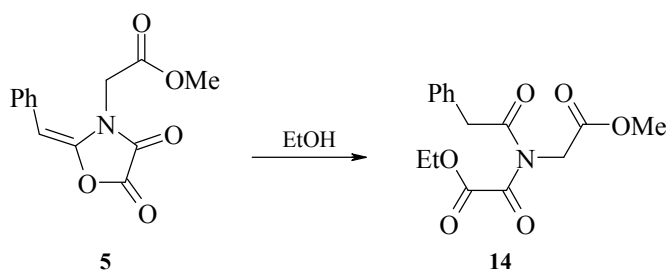
Оксазолидиндионы **5** под действием водного раствора щелочи изомеризуются в пирролидинтрионы **13** [7, 10, 11] (см., например, схему 11).

Схема 11



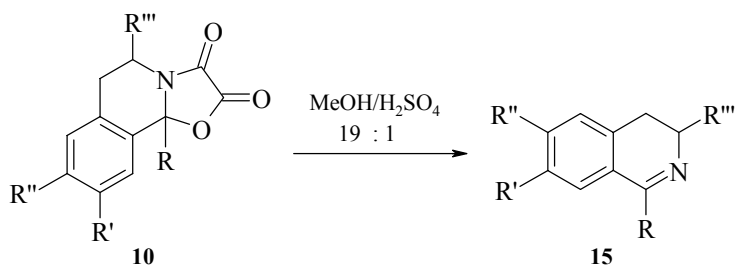
Этаноллиз соединения **5** приводит к раскрытию оксазолидинового цикла с образованием имида **14** [7, 8, 10] (схема 12).

Схема 12



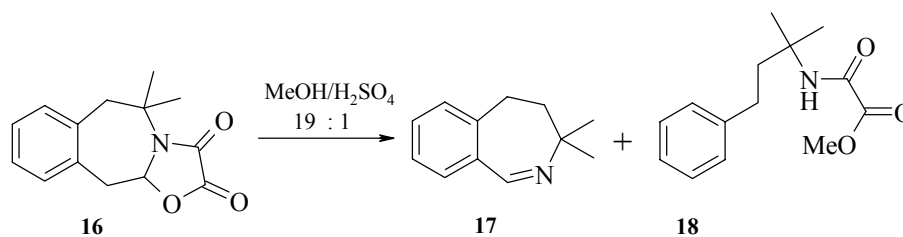
При кипячении в метаноле трициклических соединений **10** в присутствии серной кислоты оксазолидиндионовый цикл разрушается. Продуктами реакции в этом случае являются дигидроизохинолины **15** [16] (схема 13).

Схема 13



При проведении аналогичной реакции с дионом **16** выделена смесь, состоящая из продуктов **17** и **18** [17]. Первый продукт образуется в результате разрушения, а второй – раскрытия оксазолидинового цикла (схема 14).

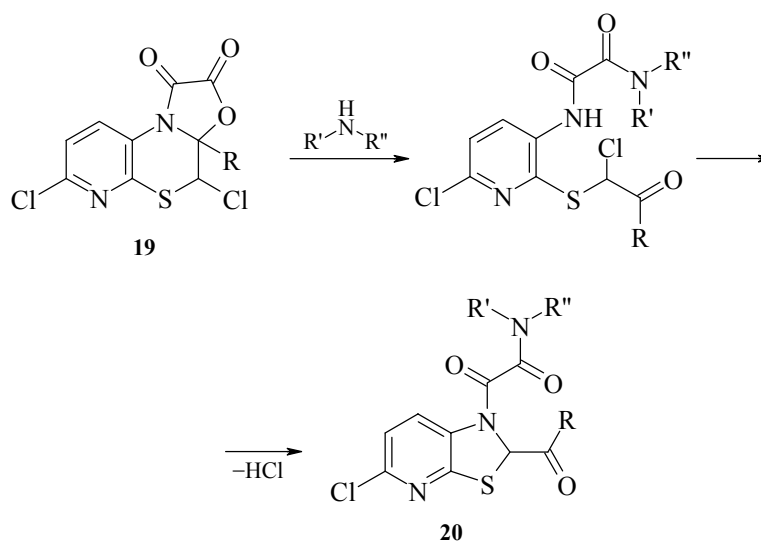
Схема 14



Бис(оксазолидиндион) **12** легко раскрывает цикл под действием оснований. В результате реакции с KOH выделен (KOCOCONH)₂CH₂, а с BuNH₂ получен ди-*n*-бутил-метилен-бис-оксамид [18].

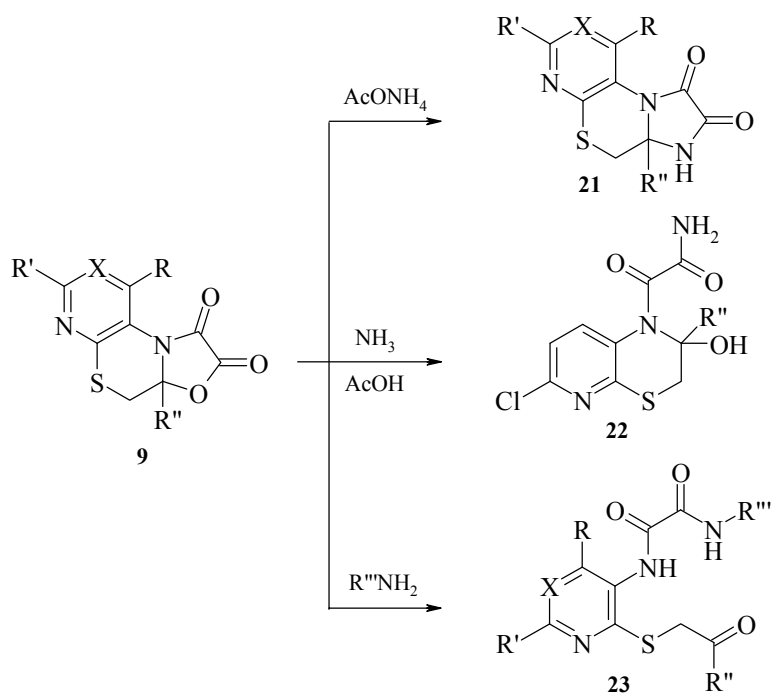
При взаимодействии оксазолидиндионов **19** с вторичными аминами происходит раскрытие как оксазолидинового цикла по связи C(2)-O, так и тиазинового цикла по связи C(3a)-N. Последующее дегидрохлорирование приводит к соединению **20** [19] (схема 15).

Схема 15



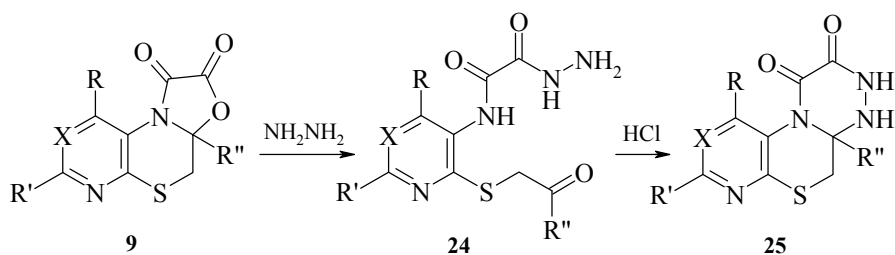
Реакция оксазолидиндионов **9** с ацетатом аммония в ледяной уксусной кислоте при 80–100°C приводит к образованию имидазолидиндионов **21**. С более нуклеофильным аммиаком в ледяной уксусной кислоте образуются соединения **22**. Бензиламин и морфолин в этой реакции образуют амиды оксаминовых кислот **23** [20] (схема 16).

Схема 16



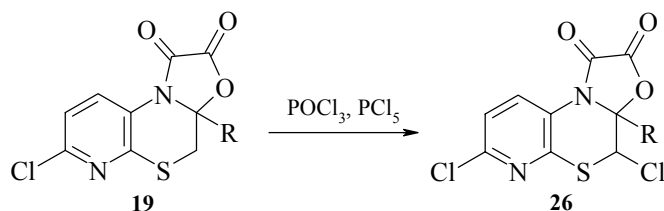
Трициклические оксазолидиндионы **9** при обработке гидразингидратом в спирте претерпевают раскрытие оксазолидинового и тиазинового цикла по связям C(2)-O и N(10)-C(3a), с образованием гидразидов N-(пиридил-3)- и N-(пиримидил-5)оксаминовых кислот **24**. Под действием спиртового и эфирного раствора HCl последние количественно превращаются в соединения **25** [21, 22] (схема 17).

Схема 17



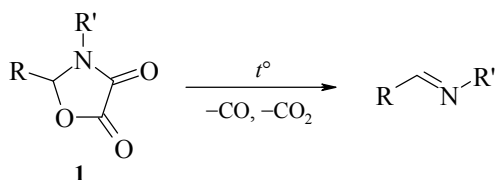
При нагревании оксазолидиндионов **19** в смеси PCl_5 и POCl_3 при 100–105°C атом водорода в положении 4 тиазинового цикла замещается на атом хлора с сохранением трициклической системы, и в результате образуются соединения **26** [23] (схема 18).

Схема 18



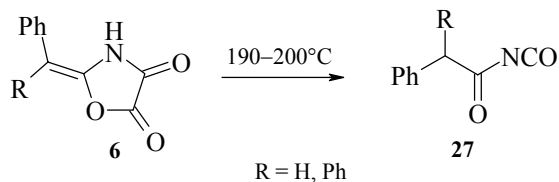
В литературе описаны три примера термического разложения оксазолидинового цикла. Так, при нагревании соединений **1** до 90–110°C образуются азометины [5] (схема 19).

Схема 19



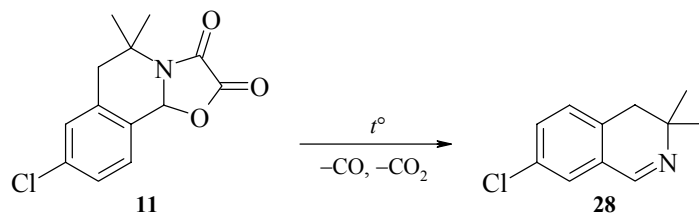
Пиролиз в вакууме некоторых 2-метиленоксазолидин-4,5-дионов типа **6** при температуре 190–200°C приводит к образованию замещенных ацетилизотиоцианатов **27** [7] (схема 20).

Схема 20



При нагревании соединений **11** при температуре 150–175°C образуются ди-гидроизохинолины **28** [17] (схема 21).

Схема 21



О практическом применении оксазолидиндионов сведения отрывочны. Оксазолидиндионы **1** и **11** могут использоваться в препаративных целях для синтеза азаметинов [5] и дигидроизохинолинов [16, 17], соответственно. Сообщается об использовании оксазолидиндионов **9** в синтезе биологически активных соединений [15, 24].

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проекты № 01-03-32641, № 02-03-96411).

Литература

1. Feist F., *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1914** 47 1173.
2. Химия пятичленных 2,3-диоксогетероциклов, под ред. Андрейчикова Ю.С., Пермь, 1994, с. 147, с. 166.
3. Некрасов Д.Д., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 217.
4. Андрейчиков Ю.С., Балыкова И.А., Ионов Ю.В., А. с. СССР 819 100, *Бюлл. изобрет.* **1981** (13).
5. Андрейчиков Ю.С., Ионов Ю.В., Балыкова И.А., *ХГС* **1982** (8) 1126.
6. Bohme H., Ahrens K.H., Tippmann E., *Arch. Pharm.* **1977** 310 (3) 242.
7. Speziale A.I., Smith L.R., *J. Org. Chem.* **1963** 28 (7) 1805.
8. Spielman M.A., *The Chemistry of Penicillin*, Princeton, 1949, p. 239.
9. Skinner G.S., Miller C.B., *J. Am. Chem. Soc.* **1953** 75 977.
10. Skinner G.S., Ludwig R.E., *J. Am. Chem. Soc.* **1956** 78 4656.
11. Cheehan I.C., Corey E.I., *J. Am. Chem. Soc.* **1952** 74 360.
12. Cheehan I.C., Buble E.L., Corey E.I., *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1950** 72 3828.
13. Федотова Н.Р., *Тез. всесоюз. научн. конф. «Карбонильные соединения в синтезе гетероциклов»*, Саратов, 1989, ч. 1, с. 68.
14. Toda I., Seki M., Amano K., *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.* **1994** 42 (3) 739.
15. Левковская Л.Г., Мамаева И.Е., Анисимова О.С., Сафонова Т.С., *ХГС* **1979** (2) 250.
16. Larsen R.D., Reamer R.A., Corley E.G., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1991** 56 (21) 6034.
17. Bernotas R.C., Adams G., Nieduzak T.R., *Synth. Commun.* **1996** 26 (18) 3471.
18. Gilbert E.E., *J. Heterocycl. Chem.* **1971** 8 (2) 327.
19. Соловьева Н.П., Анисимова О.С., Переслени Е.М. и др., *ХГС* **1993** (8) 1125.
20. Левковская Л.Г., Мамаева И.Е., Сорочкина Л.А., Сафонова Т.С., *ХГС* **1986** (7) 992.
21. Левковская Л.Г., Мамаева И.Е., Биохина Л.А., Сафонова Т.С., А. с. СССР 638 068, *Бюлл. изобрет.* **1979** (43) 259.
22. Левковская Л.Г., Мамаева И.Е., Сорочкина Л.А., Сафонова Т.С., *ХГС* **1993** (4) 559.
23. Соловьева Н.П., Анисимова О.С., Переслени Е.М. и др., *ХГС* **1984** (9) 1191.
24. Келарев В.И., Силин М.А., Кошелев В.Н., Иванова Л.В., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 139.

α -Нитрокарбонильные соединения, их производные и α,β -непредельные нитросоединения в синтезе гетероциклов

Родиновская Л.А., Чунихин К.С., Шестопалов А.М.

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (ИОХ РАН)
119991, Москва, Ленинский проспект, 47*

Химия нитросоединений, методы их получения и свойства достаточно хорошо изучены [1–8]. Синтез α -нитрокарбонильных соединений, особенности их химических свойств и применение в органическом синтезе представлены в обзорах [4, 5]. Синтезу и реакциям нитроениминов и α -нитронитрилов посвящены обзоры [6, 7].

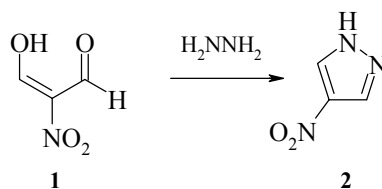
Нитропроизводные гетероциклических соединений представляют значительный интерес и как исходные реагенты в органическом синтезе, особенно для получения аминов, и как практически полезные вещества. Некоторые из них могут быть получены прямым нитрованием соответствующих гетероциклов, например, N-окись 2-(диметиламино)пиридина селективно нитруется в положение 5 [9].

Ряд 4-гидрокси-2-оксопиридинов с высокими выходами переведен в 4-гидрокси-3-нитро-2-оксопиридины [10]. Однако, этот метод не может быть общим для всех гетероциклов как из-за низкой реакционной способности многих из них в реакциях нитрования, так и из-за наличия в молекулах некоторых гетероциклов функциональных групп, неустойчивых к нитрующим смесям. По данным монографии [11], наиболее удобным методом синтеза нитроазинов – нитропиридинов, нитропиримидинов, нитропиразинов и др. – по сравнению с методами прямого нитрования, окисления соответствующих аминов и нуклеофильного нитрования является синтез на основе нитросодержащих строительных блоков. В настоящем обзоре рассматриваются методы синтеза гетероциклов на основе α -нитрокарбонильных соединений, их производных, таких как нитрилы и α,β -непредельных нитросоединений, причем особое внимание уделяется роли нитрогруппы в реакциях гетероциклизации.

1. Синтез гетероциклов на основе 2-нитро-1,3-дикарбонильных соединений

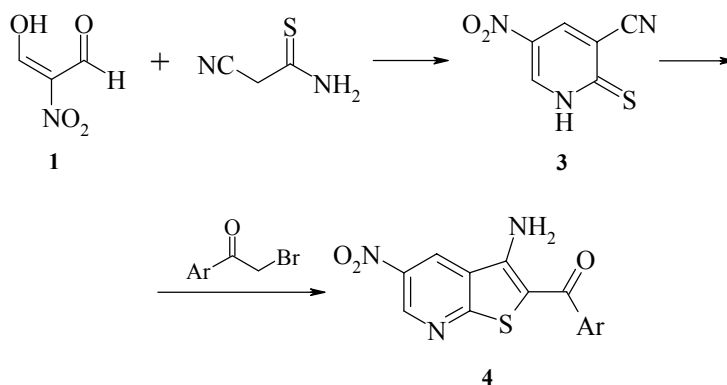
Рассмотрение 2-нитро-1,3-дикарбонильных соединений в настоящем обзоре обусловлено в первую очередь их структурой. Наличие двух карбонильных групп в молекулах этих соединений позволяет ожидать от них высокой реакционной способности по отношению к ряду реагентов с последующим образованием гетероциклов, содержащих нитрогруппу. Многие нитрозамещенные пирролы, пиразолы, изоксазолы, пиримидины, хинолины получены на основе нитромалонного диальдегида **1** (см. обзоры [12, 13]). Например, пиразолы **2** были получены реакцией альдегида **1** с гидразином в воде (схема 1).

Схема 1



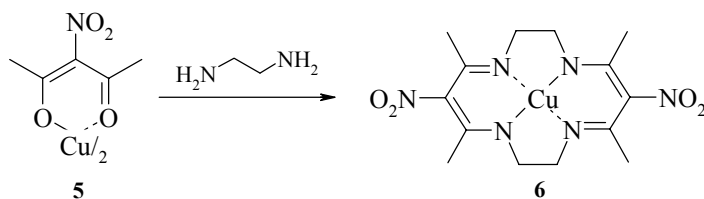
По реакции нитромалондальдегида **1** с цианотиоацетамидом получен недоступный методом нитрования пиридинтион **3**, далее использованный в синтезе аннелированных нитрогетероциклов **4** [14, 15] (схема 2).

Схема 2



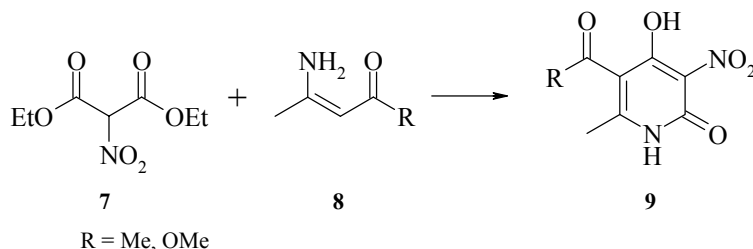
На основе 3-нитроацетилацетона и алкилгидразинов осуществлены синтезы 1-алкил-4-нитропиразолов [16, 17], а из медного комплекса 3-нитроацетилацетона **5** при реакции с этилендиамином получен макроцикл **6** [18] (схема 3).

Схема 3



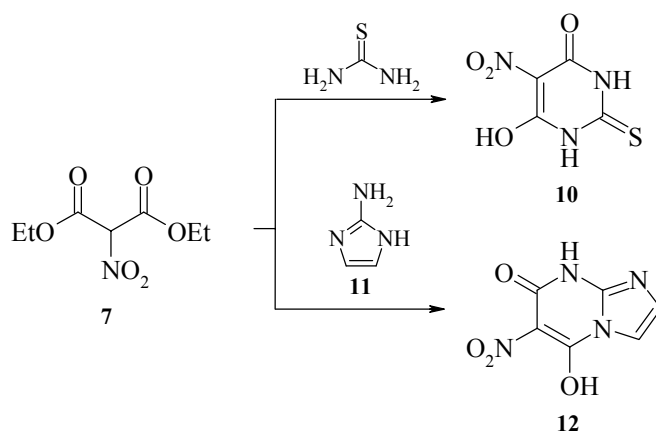
При реакции нитромалонового эфира **7** с енаминами 1,3-дикетонов **8** образуются производные 3-нитро-2-(1*H*)-пиридона **9** [19] (схема 4).

Схема 4



Реакцией нитроэфира **7** с тиомочевинной получен нитропиримидинтион **10** [20], а с 2-аминоимидазолом **11** – 6-нитропроизводное имидазо[1,2-*a*]пиримидина **12** [21] (схема 5).

Схема 5



2. Синтез гетероциклов на основе нитромонокарбонильных соединений

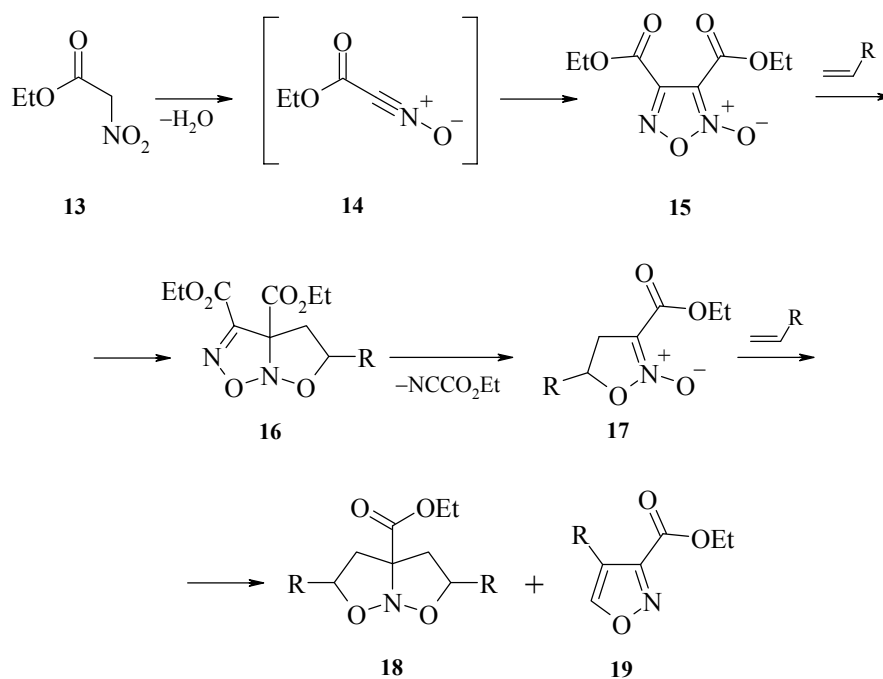
Интерес к α -нитрокарбонильным соединениям обусловлен одновременным наличием в молекуле по меньшей мере двух реакционноспособных фрагментов – активной метиленовой и карбонильной групп. В некоторых случаях возможны химические превращения, затрагивающие нитрогруппу.

2.1 Синтез гетероциклов на основе эфиров, нитрила и амидов нитроуксусной кислоты

Особое значение в применении нитроуксусного эфира для синтеза гетероциклических систем имеет генерирование на его основе нитрилоксида. Например, этилнитроацетат **13** образует этоксикарбонилнитрилоксид **14** при кипячении с

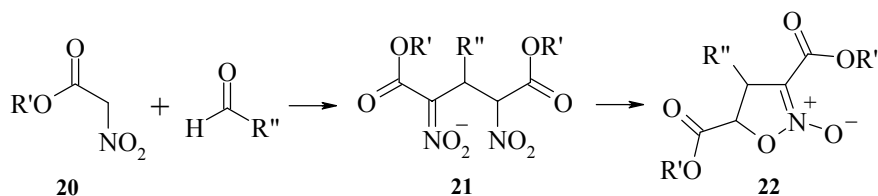
n-толуолсульфокислотой в ксилоле, или под действием этилхлорформиата, *n*-толуолсульфохлорида в присутствии триэтиламина. Нитрилоксид **14** нестабилен и взаимодействует в момент образования с олефинами, изонитрилами и 1,3-дикетонами, образуя изоксазолы, изоксазолины и 1,2,4-оксадиазолы [22–24]. Нитрилоксид **14** легко подвергается димеризации с образованием фуроксана **15**, который, в свою очередь, сам присоединяет олефины, образуя интермедиаты **16**, трансформирующиеся далее в N-окиси изоксазолинов **17**. Последующее присоединение второй молекулы олефина приводит к образованию бициклов **18**, помимо которых в реакционной смеси были обнаружены также изоксазолы **19**, являющиеся продуктами отщепления воды от N-окисей [25] (схема 6).

Схема 6



Эфиры нитроуксусной кислоты также используются в синтезе производных изоксазола. При взаимодействии нитроуксусных эфиров **20** с карбонильными соединениями в присутствии основных катализаторов образование изоксазольной системы происходит через промежуточные продукты – эфиры 2,4-динитроглютаровой кислоты **21**, которые, как правило, без выделения претерпевают циклизацию в N-окиси изоксазолинов **22** с элиминированием одной из нитрогрупп [26] (схема 7).

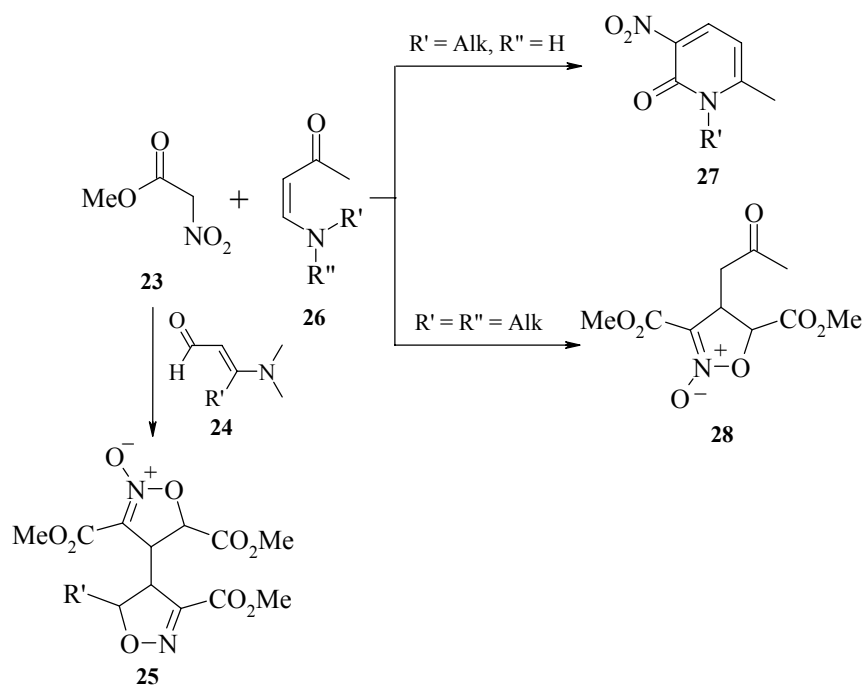
Схема 7



Другой способ получения производных изоксазола основан на 2-нитроакриловых эфирах, получаемых путем конденсации нитроуксусных эфиров **20** и оснований Шиффа. Механизм циклоконденсации α -нитроакриловых эфиров сходен с механизмом циклизации нитроуксусных эфиров с альдегидами. В ходе циклизации возможно отщепление воды от N-оксидов изоксазолинов, с последующим образованием изоксазолов [27, 28].

Взаимодействие метилнитроацетата **23** с енаминоальдегидами **24** и енаминокетонами подробно изучено в работе [29] (схема 8).

Схема 8



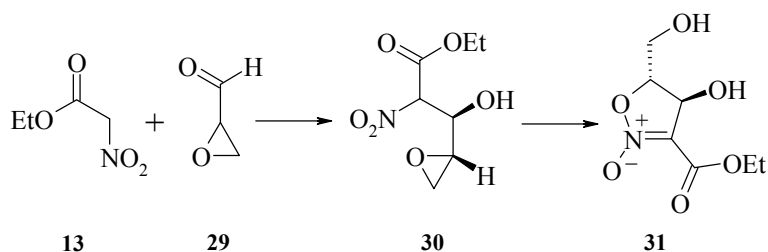
Енаминоальдегиды **24** присоединяют три молекулы метилнитроацетата **23**, в результате чего происходит циклизация в оксазолин **25**. При использовании енаминокетон **26** вместо енаминоальдегидов **24** исход реакции зависит от

строения амина. В случае первичных аминов происходит циклизация в пиридоны **27**, применение вторичных аминов приводит исключительно к изоксазолинам **28**.

По данным работы [30], из альдегидов и нитроуксусных эфиров **20** изоксазолины **22** образуются в виде лишь одного диастереомера с *транс*-ориентацией заместителей в положениях 4 и 5. Восстановление сложноэфирной группы изоксазолинов **22** до гидроксиметильной с помощью боргидрида натрия протекает с сохранением конфигурации и исключительно по положению 5.

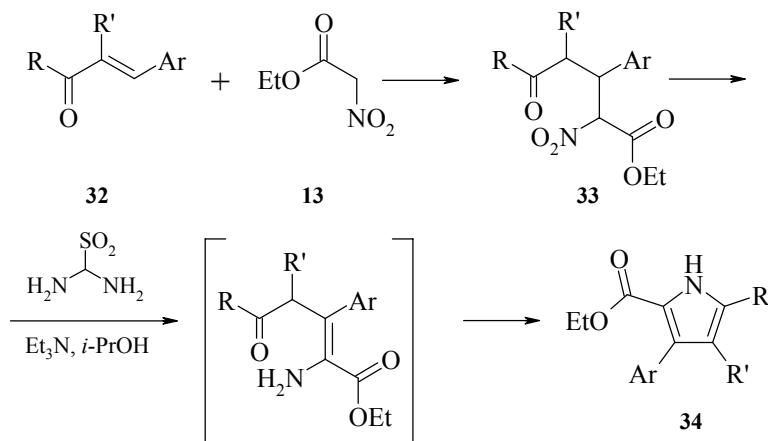
При реакции между нитроуксусным эфиром **13** и эпоксиальдегидом **29** образуется изоксазолин-N-оксид **31** также с преобладанием *транс*-изомера [31]. Механизм превращения включает, по-видимому, образование продукта присоединения нитроэфира по альдегидной группе **30** и его дальнейшую трансформацию в **31**. Стереоселективность процесса, по-видимому, определяется на стадии образования интермедиата **30** (схема 9).

Схема 9



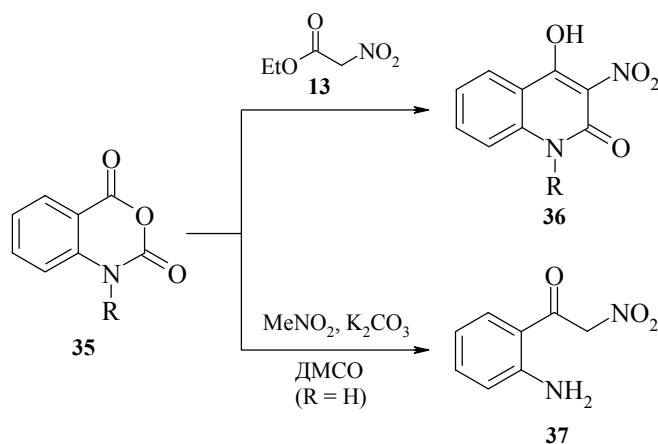
Присоединение этилнитроацетата **13** к α,β -ненасыщенным кетонам **32** протекает по реакции Михаэля с образованием аддукта **33**, который далее восстанавливают S,S-диоксидом тиомочевины с последующей циклизацией в замещенные пирролы **34** [32] (схема 10).

Схема 10



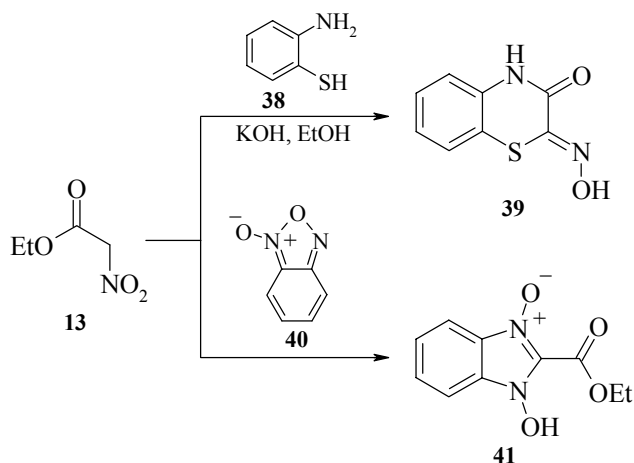
Нитроуксусный эфир **13** находит применение и в синтезе аннелированных гетероциклов. Так, его взаимодействие с изатовым ангидридом **35** [33] в присутствии основания протекает с потерей сложноэфирной группы и приводит к нитропроизводному хинолинона **36**, в то время как при реакции нитрометана с ангидридом **35** образуется нитрокетон **37** [34] (схема 11).

Схема 11



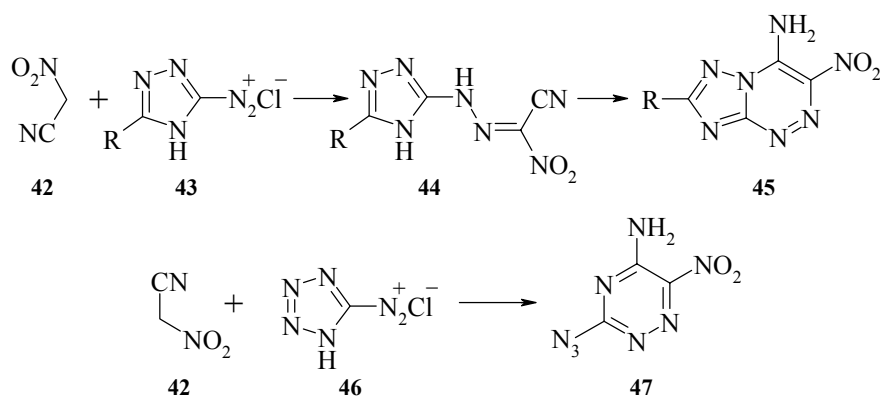
Этилнитроацетат **13** дает с 2-аминоникотинальдегидом 3-нитро-2-оксо-1,8-нафтиридин [35]. Непродолжительное кипячение смеси эфира **13** с *o*-аминотиофенолом **38** в спирте в присутствии KOH сопровождается восстановлением нитрогруппы и приводит к бензотиазину **39** [36], тогда как конденсация этилнитроацетата **13** в присутствии основания с бензофуроксаном **40** протекает с потерей нитрогруппы и образованием бензимидазола **41** [37] (схема 12).

Схема 12



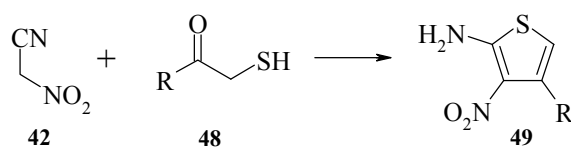
Результаты реакции азосочетания нитроацетонитрила **42** с солями диазония зависят от строения последних. Соль триазолдиазония **43** образует с нитрилом **42** гидразон цианонитроформальдегида **44**, медленно циклизирующийся в триазоло-триазин **45**, в то время как реакция соли тетразолдиазония **46** с нитрилом **42** приводит непосредственно к триазиному **47**. Соединения **45** и **47** представляют интерес как источники *орто*-диаминозамещенных гетероциклов и энергоемкие вещества [38, 39] (схема 13).

Схема 13



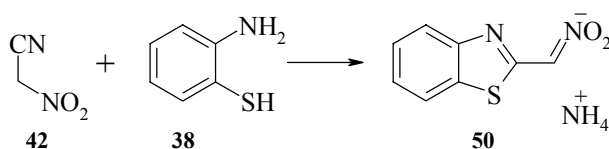
Нитроацетонитрил **42** взаимодействует с хлорангидридами гидроксамовых кислот с образованием 3-замещенных 5-амино-4-нитроизоксазолов [40]. Реакция нитрила **42** с α -меркаптокетонами **48** приводит к образованию вицинальных аминонитросоединений ряда тиафена **49** [41] (схема 14).

Схема 14



В работе [42] показано, что *o*-аминотиофенол **38** взаимодействует с нитроацетонитрилом **42** в спирте с разогревом, без добавления катализаторов, и продуктом реакции является аммониевая соль *аци*-формы 2-(нитрометил)бензотиазола **50** (схема 15).

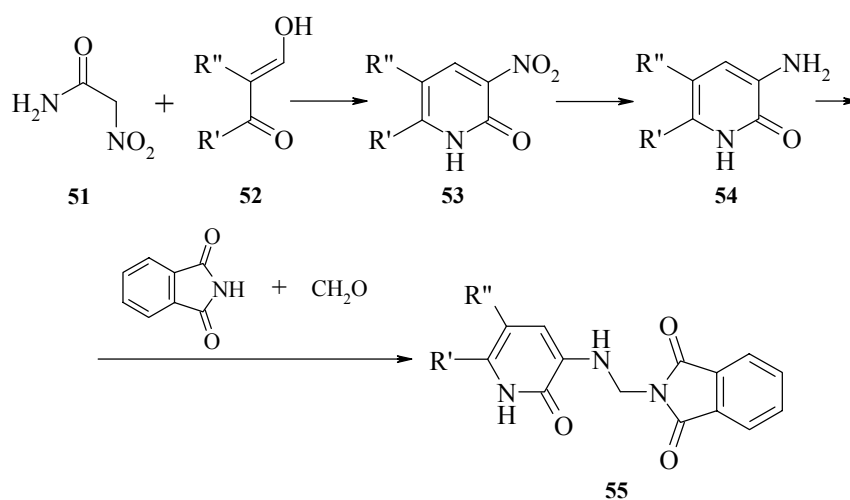
Схема 15



В целом, циклизации с участием нитроацетонитрила протекают при использовании реагентов, способных реагировать по метиленовой и нитрильной группам одновременно.

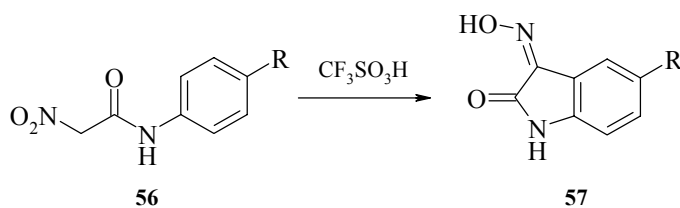
Амиды нитроуксусной кислоты, в основном, использованы в синтезе 3-нитропиридонов. Например, ацетилацетон реагирует с нитроацетамидом **51** в воде в присутствии ацетата пиперидиния в качестве катализатора с образованием 4,6-диметил-3-нитропиридин-2(1*H*)-она [43]. Нитропиридоны **53**, полученные из кетоальдегидов **52** и нитроацетамида **51**, были восстановлены в аминопиридоны **54**, далее использованные в синтезе препаратов, обладающих активностью против вируса СПИДа **55** [44] (схема 16).

Схема 16



N-Арилзамещенные нитроацетамиды **56** в присутствии трифторметансульфокислоты циклизируются с образованием оксимов изатина **57** [45] (схема 17).

Схема 17

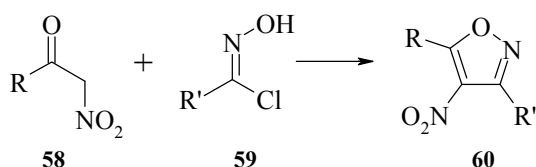


2.2 α -Нитрокетоны в синтезе гетероциклов

Широкое применение в синтезе самых разнообразных гетероциклов нашли α -нитрокетоны. Подобно нитроацетонитрилу [40], нитрокетоны **58** взаимодействуют с

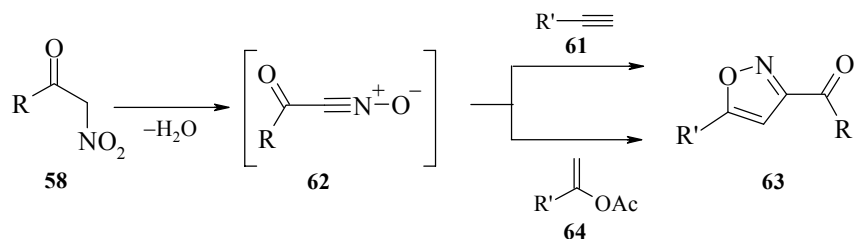
хлорангидридами гидроксамовых кислот **59** с образованием нитроизоксазолов **60** (схема 18).

Схема 18



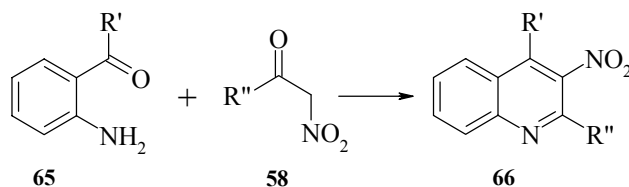
Конденсация нитрокетонов **58** с ацетиленами **61** в присутствии серной кислоты приводит к изоксазолам **63**. Обнаруженное превращение авторы объясняют промежуточным образованием нитрилоксида **62** и его присоединением к ацетиленам [46]. Аналогичный результат был получен при нагревании нитрокетонов **58** с замещенными виниловыми эфирами уксусной кислоты **64** [47] (схема 19).

Схема 19



Для построения пиридинового цикла удобно использовать реакции α -нитрокетонов с *o*-аминобензальдегидом и *o*-аминобензофеноном **65**. Так, нитроацетон реагирует с соединениями **65** при кипячении в присутствии соляной кислоты с образованием соответствующих 2-метил-3-нитрохинолинов **66** ($R'' = \text{Me}$) [48]. Нитроацетофеноны **58** при длительном кипячении в этаноле с *o*-аминобензальдегидом дают 2-арил-3-нитрохинолины **66** ($R'' = \text{Ar}$) [49] (схема 20).

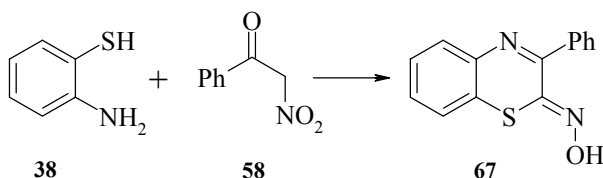
Схема 20



В этих реакциях также может быть использован оксим нитроацетальдегида, причем образуются 2-незамещенные 3-нитрохинолины **66** ($R'' = \text{H}$) [50].

При реакции α -нитроацетофенона **58** ($R'' = \text{Ph}$) с *o*-аминотиофенолом **38** в спирте в присутствии КОН образуется продукт **67**, аналогичный бензотиазину **39** (схема 21).

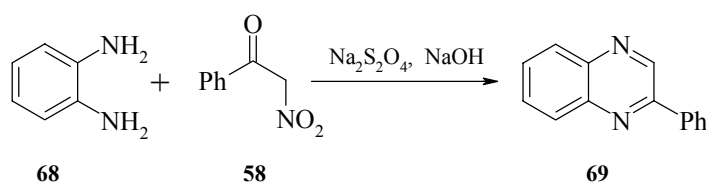
Схема 21



Следует отметить, что результаты реакций *o*-аминотиофенола с нитрокарбонильными соединениями являются неожиданными (схемы 12, 15, 21), поскольку нитрокарбонильные соединения в тех же условиях не взаимодействуют ни с анилином, ни с тиофенолом [36, 42].

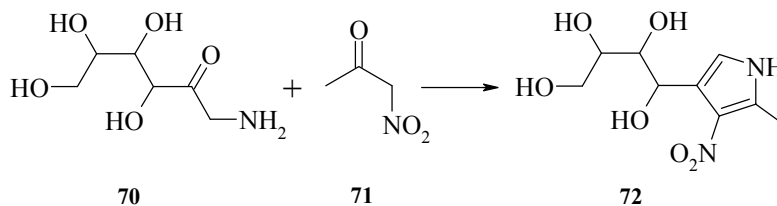
Реакция между нитроацетофеноном и *орто*-фенилендиамином **68** в воде в присутствии дитионита натрия сопровождается потерей нитрогруппы и образованием 2-фенилхиноксалина **69** [51] (схема 22).

Схема 22



Конденсацией изоглюкозамина **70** с нитроацетоном **71** получены труднодоступные 3-нитропирролы **72** [52] (схема 23).

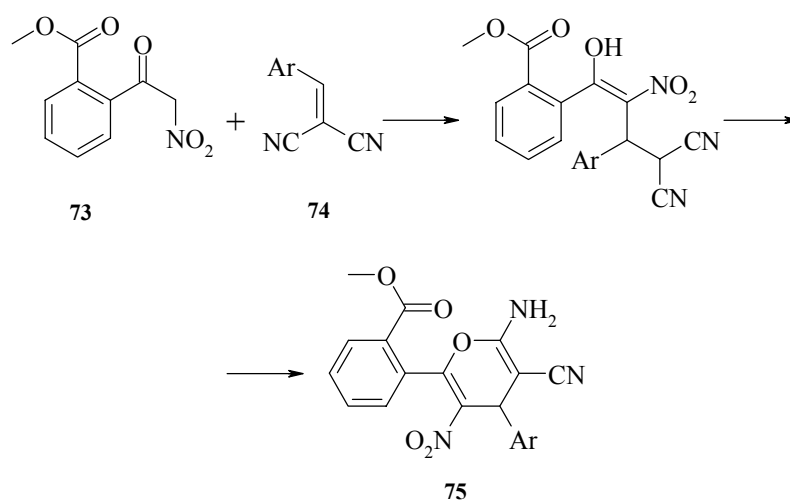
Схема 23



Показано, что исход реакции между α -нитроацетофенонами и арилметилмалононитрилами **74** [53] зависит от ароматического заместителя нитроацетофенона. Например, *o*-метоксикарбонил- α -нитроацетофенон **73** реагирует с нитрилами **74** в ацетонитриле в присутствии триэтиламина с образованием пиранов **75**,

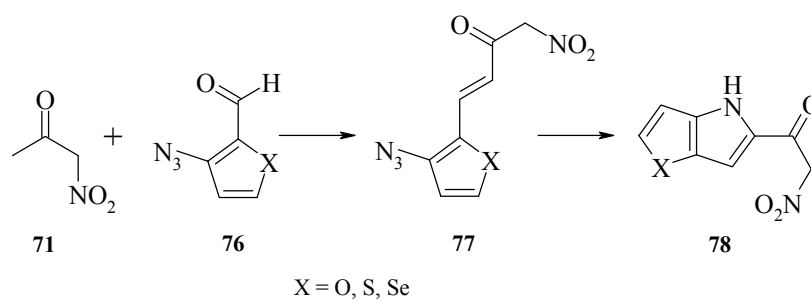
хотя α -нитроацетофенон **58** (R = Ph) в указанных условиях в пираны не превращается (схема 24).

Схема 24



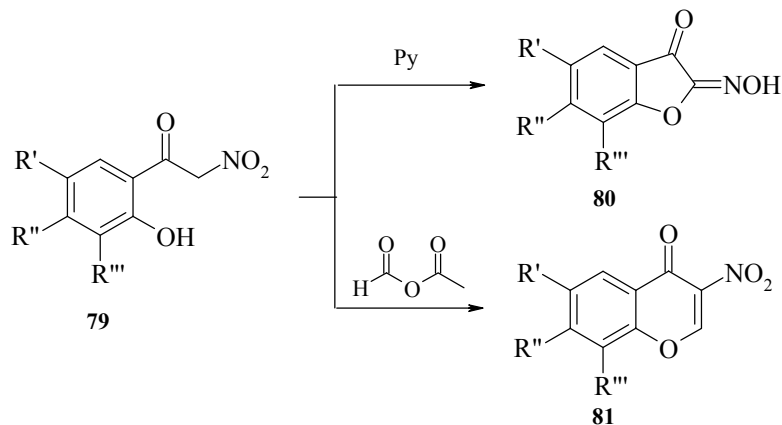
Конденсация азидазидов **76** с нитроацетоном **71** дает непредельные нитрокетоны **77**, которые при кипячении в ксилоле циклизуются с образованием труднодоступных аннелированных пирролов **78** [54], причем нитрогруппа остается в боковой цепи (схема 25).

Схема 25



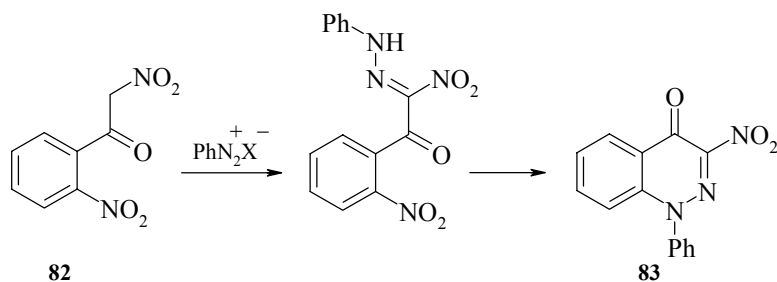
o-Гидрокси- α -нитроацетофеноны **79** оказались удобными реагентами для синтеза аннелированных гетероциклов. При нагревании в пиридине они превращаются в производные бензофурана **80**, при этом происходит восстановление нитрогруппы до оксимной [55]. Формилирование α -нитрокетонов **79** смешанным ангидридом муравьиной и уксусной кислот приводит к образованию нитропроизводных бензопирана **81** [56] (схема 26).

Схема 26



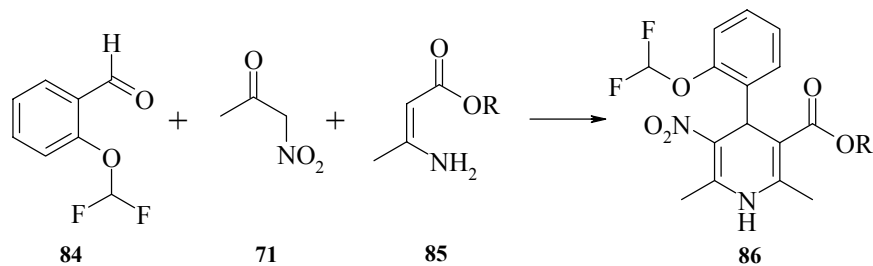
При азосочетании 2,2'-динитроацетофенона **82** с солью бензодиазония образуется нитропроизводное бензопиридазина **83** [57], причем элиминируется нитрогруппа, связанная с бензольным кольцом (схема 27).

Схема 27



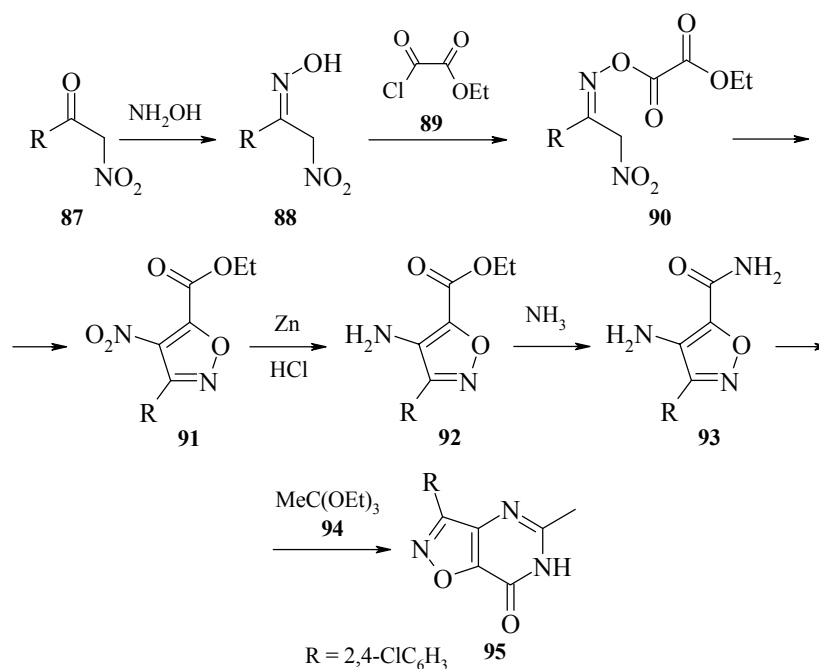
Трехкомпонентная конденсация нитроацетона **71**, ароматических альдегидов и аминокротоновых эфиров приводит к получению дигидропиридинов, запатентованных в качестве высокоэффективных кардиотоников [58]. Например, из соединений **71**, **84** и **85** получен дигидропиридин **86** (схема 28).

Схема 28



Недавно разработан метод синтеза на основе α -нитрокетонов разнообразных производных изоксазоло[4,5-*d*]пиримидина, представляющих интерес в качестве фармакологических препаратов [59]. Сначала нитрокетон **87** переводят в оксим **88**, который ацилируют этоксилилхлоридом **89** с образованием соединения **90**, последнее под действием триэтиламина подвергается внутримолекулярной циклизации в изоксазол **91**. Дальнейшие превращения включают восстановление нитрогруппы, трансформацию аминоэфира **92** в амид **93** и его замыкание в изоксазоло[4,5-*d*]-пиримидин **95** под действием ортоуксусного эфира **94** (схема 29).

Схема 29



3. Использование α,β -непредельных нитросоединений в синтезе гетероциклических систем

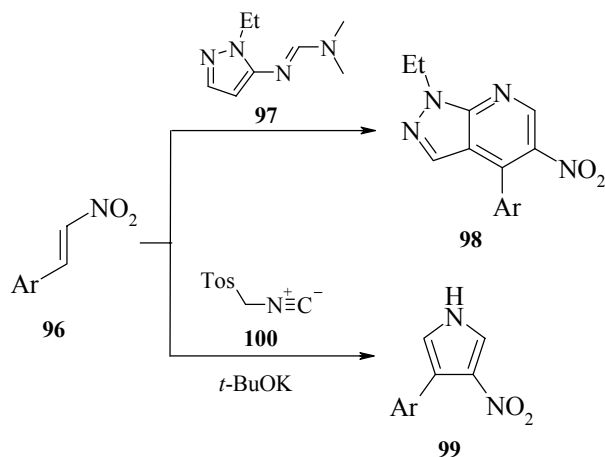
Если α -нитромонокарбонильные соединения представляют интерес как реагенты с активной метиленовой группой, то α,β -непредельные нитросоединения обладают способностью присоединять различные нуклеофилы, а также могут быть активны в реакциях Дильса–Альдера и 1,3-дипольного циклоприсоединения.

3.1 β -Арил- и β -гетарилнитроэтилены в синтезе гетероциклических соединений

Реакция Дильса–Альдера между нитростиролами **96** и амидином **97** при микроволновом облучении в течение 5–6 мин приводит к нитропроизводным пиразолопиридинов **98** с выходами 50–60% [60]. Взаимодействие нитростиролов **96** с

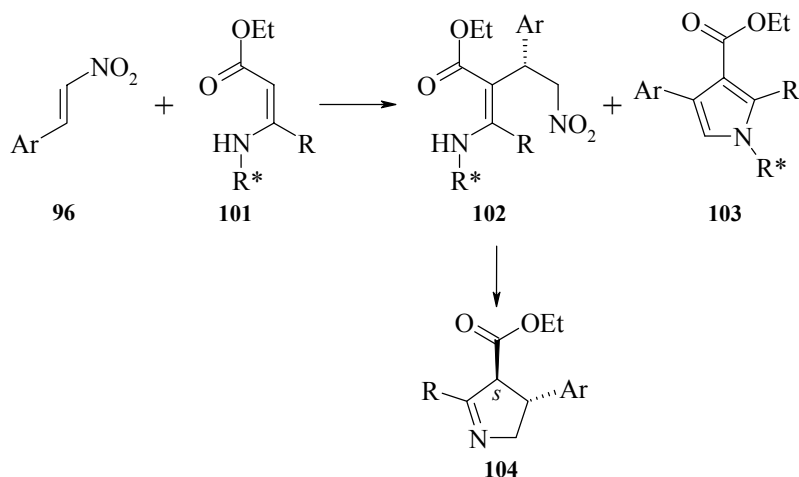
изонитрилами **100** было использовано для синтеза 3-арил-4-нитропирролов **99**, которые нельзя получить нитрованием 3-арилпирролов, поскольку электрофильная атака направляется предпочтительно в положение 2, а не 4 пиррольного цикла [61, 62] (схема 30).

Схема 30

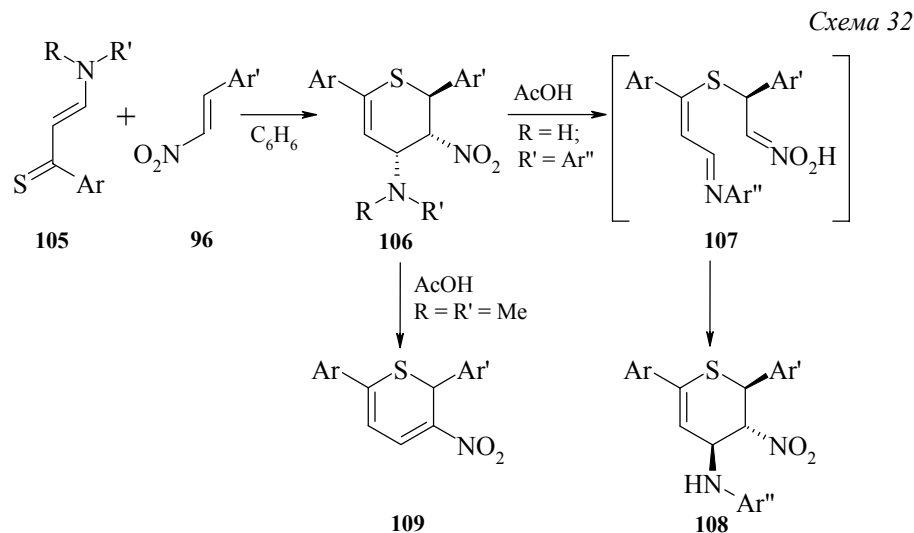


Нуклеофильное присоединение асимметрических реагентов **101** к нитростиролам **96** протекает стереоселективно с образованием аддуктов Михаэля **102** и небольшого количества пиррола **103** [63]. Каталитическое гидрирование аддуктов **102** приводит к образованию одного оптического изомера дигидропиррола **104** (схема 31).

Схема 31

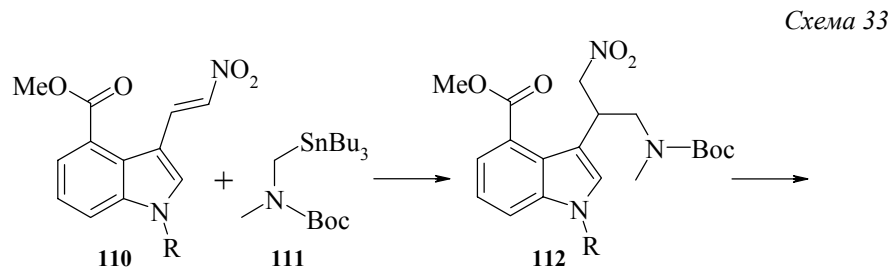


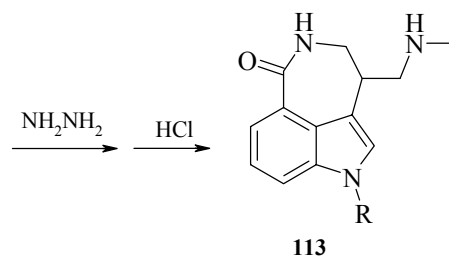
В реакциях Дильса–Альдера нитростиролов **96** с гетеродиенами **105** регио-селективно и стереоселективно образуются тетрагидротиопираны **106**. Изучена стереохимия реакции, проведена катализируемая кислотами изомеризация соединений **106** в диастереомеры **108** [64]. Механизм изомеризации, по мнению авторов, включает раскрытие цикла с образованием интермедиата **107** и рециклизацию (схема 32).



Установлено, что при использовании соединений **105** (R = R' = Me) в аналогичных условиях происходит образование тетрагидротиопиранов **106**, однако оно сопровождается не изомеризацией, а элиминированием диметиламина, в результате которого получают дигидротиопираны **109**. Недавно было показано [65], что по схеме 32 могут быть получены *транс-транс*-изомеры соединений **106** (R = R' = Me).

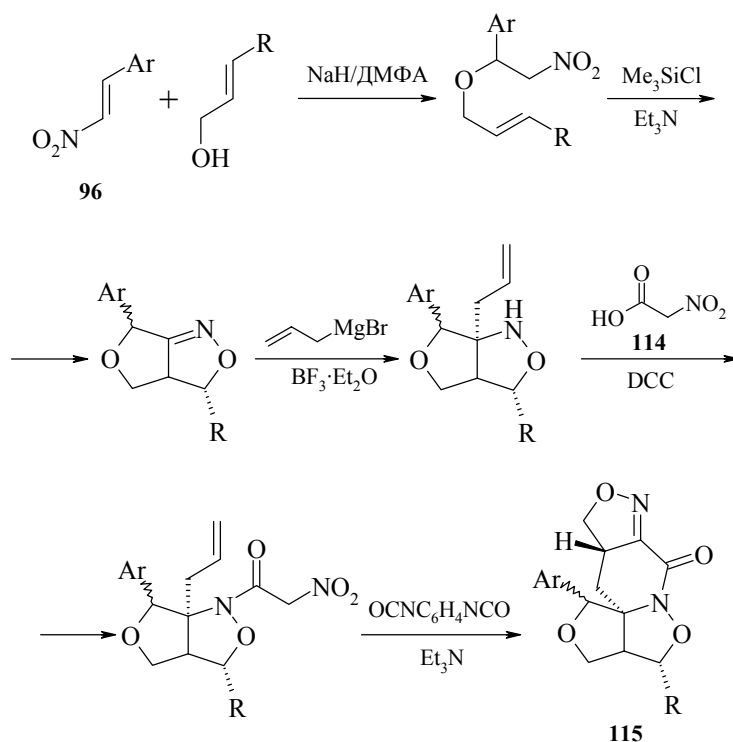
Непредельные нитросоединения ряда индола **110** были использованы в синтезе производных азепиноиндола **113** – потенциальных физиологически активных соединений, в частности, средств для лечения мигрени [66]. Синтез проводили путем присоединения реагента **111** по Михаэлю к экзоциклической связи C=C производного индола **110** с последующим восстановлением нитрогруппы соединений **112**, замыканием цикла и снятием защитной группы (схема 33).





Использование в одном синтезе нитроуксусной кислоты **114** и α,β -непредельных нитросоединений **96** позволяет получать вещества сложной структуры **115**, трудно доступные другими методами [67] (схема 34).

Схема 34



3.2 β -Тио-, β -амино- и β -карбонилнитроэтилены в синтезе гетероциклических соединений

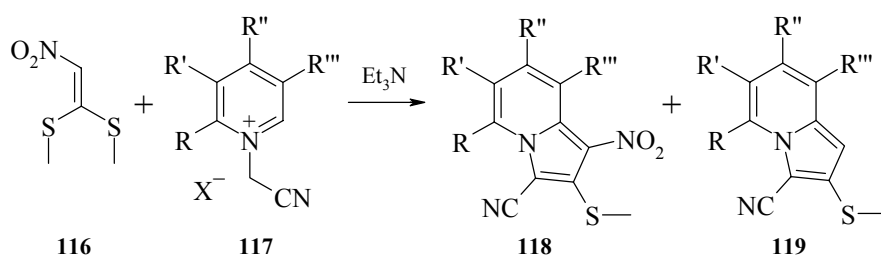
В синтезе гетероциклов в качестве строительных блоков могут быть эффективно использованы α,β -непредельные нитросоединения, содержащие нуклеофугные

амино-, алкокси- и алкилтиогруппы в β -положении к нитрогруппе. Например, 1,1-ди(метилтио)-2-нитроэтилен **116** и соли 2-нитроэтилен-1,1-дитиола являются удобными реагентами в синтезе нитрогетероциклов. На основе ароматических и гетероциклических *орто*-аминокетонов, *орто*-аминоэфиров и 1,1-ди(метилтио)-2-нитроэтилена **116** был получен ряд нитрохинолинов **66** ($R = SMe$) [68, 69].

Метод синтеза 2-метилтио-3-нитропиррола основан на реакции диэтилацеталь aminoацетальдегида с нитроэтиленом **116** [70].

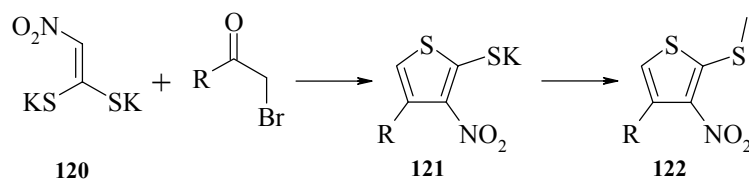
Соли пиридиния **117** реагируют с 1,1-ди(метилтио)-2-нитроэтиленом **116** в присутствии триэтиламина с образованием смеси нитроиндолизинов **118** и индолизинов **119** [71] (схема 35).

Схема 35



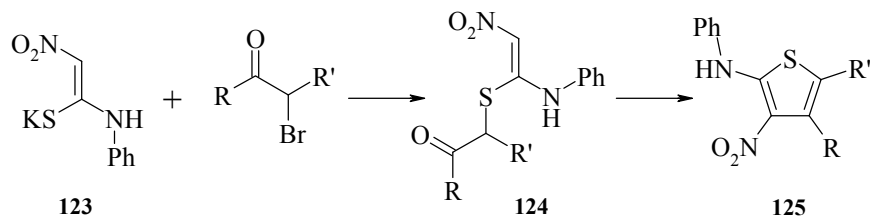
Калиевая соль 2-нитроэтилен-1,1-дитиола **120** была использована в синтезе тиофенов **121**, **125** [72] (схема 36).

Схема 36



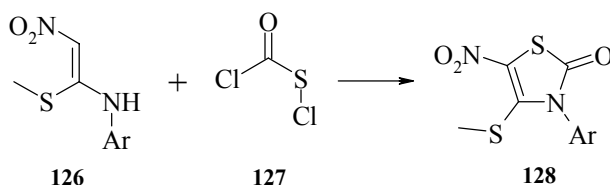
Соль 1-анилино-2-нитроэтилен-1-тиола **123** при реакции с α -бромкетонами подвергается алкилированию с образованием соединений **124**, которые затем претерпевают внутримолекулярную циклизацию в тиофены **125** [73] (схема 37).

Схема 37



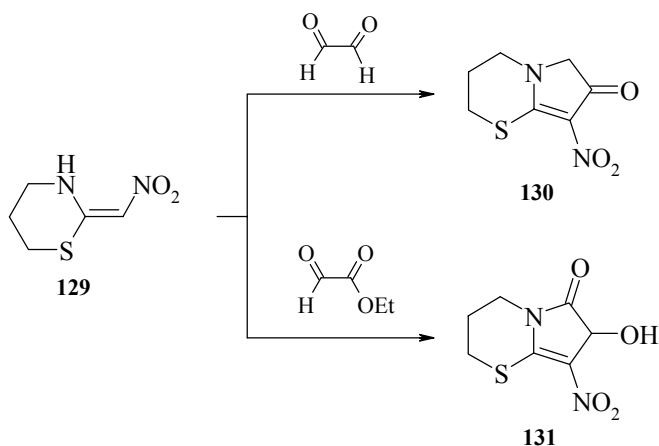
При взаимодействии 1-ариламино-1-метилто-2-нитроэтилена **126** и хлорформилсульфенилхлорида **127** были получены тиазолы **128** [74] (схема 38).

Схема 38



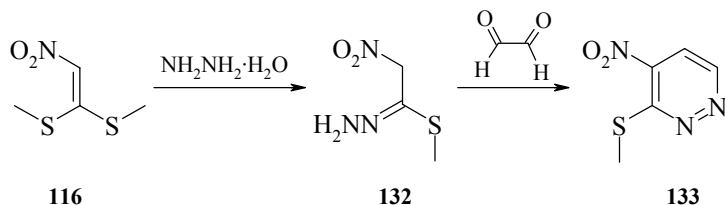
2-(Нитрометилен)гексагидро-1,3-тиазины **129** были использованы в синтезе аннелированных нитропирролов **130** и **131** [75, 76] (схема 39).

Схема 39



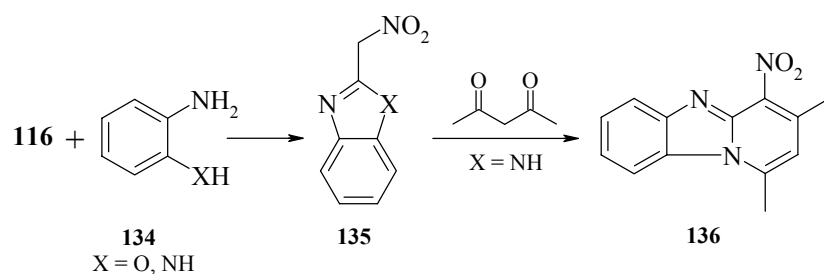
При действии гидразингидрата на 1,1-ди(метилтио)-2-нитроэтилен **116** происходит замещение одной метилтиогруппы на остаток гидразина с образованием гидразона **132**, который далее был превращен в пиридазин **133** реакцией с глиоксальем [77] (схема 40).

Схема 40



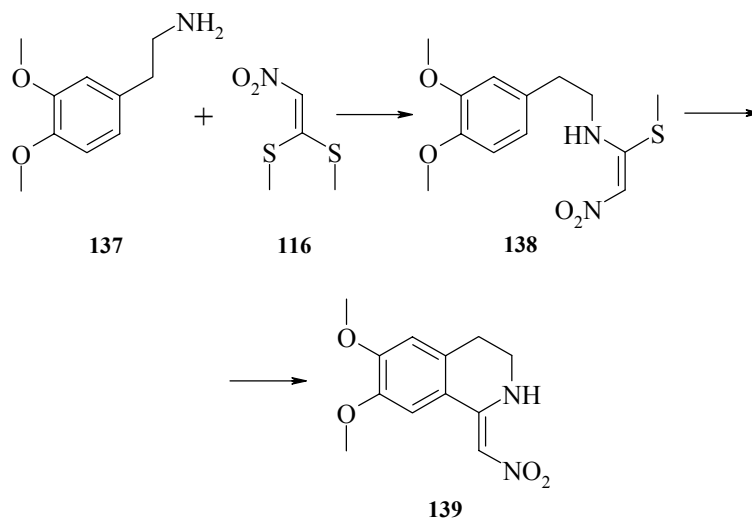
Реакция *орто*-замещенных анилинов **134**, например *о*-аминофенола и *о*-фенилендиамин с 1,1-ди(метилтио)-2-нитроэтиленом **116** представляет собой удобный путь получения соответственно нитрометилбензоксазола **135** (X = O) и нитро-метилбензимидазола **135** (X = NH). При конденсации последнего с ацетилацетоном образуется трициклическая система **136** [78] (схема 41).

Схема 41

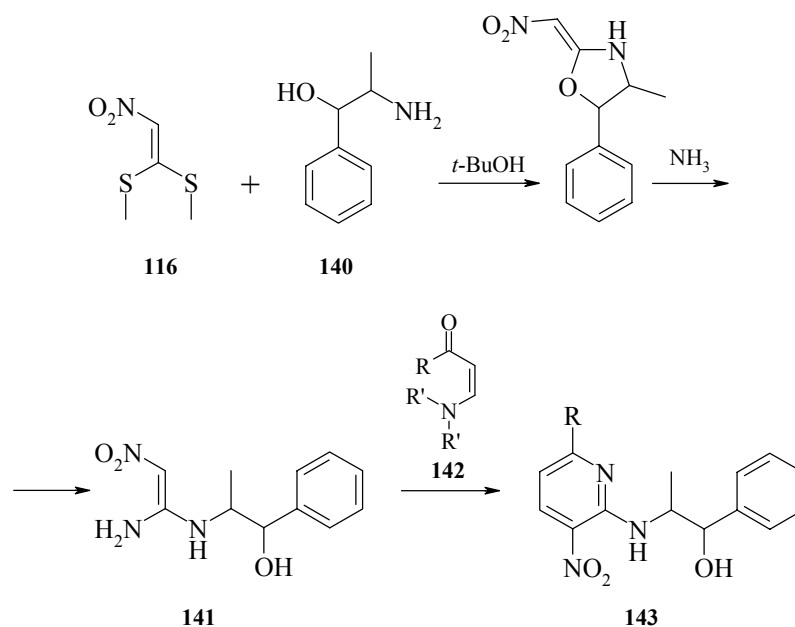


Нагревание амина **137** с 1,1-ди(метилтио)-2-нитроэтиленом **116** приводит к изохинолиновому производному **139**. Реакция протекает через стадию образования N-замещенного 1-амино-1-метилтио-2-нитроэтилена **138** [79] (схема 42).

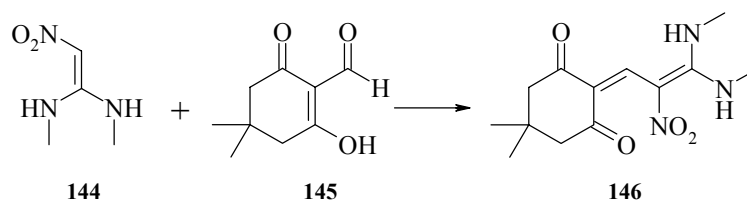
Схема 42



1,1-Ди(метилтио)-2-нитроэтилен **116** при взаимодействии с амином **140** и аммиаком образует нитроенамин **141**, который далее реагирует с енаминкетонем **142**, давая пиридин **143** [80] (схема 43).



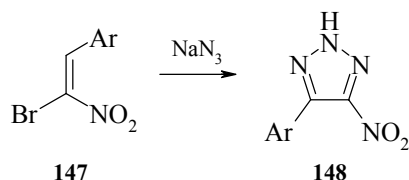
Взаимодействие кетоальдегида **145** с нитроенамином **144** не приводит к гетероциклизации и останавливается на стадии продукта конденсации **146** [81] (схема 44).



Однако, первичная аминогруппа нитроенаминов может участвовать в реакциях циклизации. Например, 1-амино-2-нитро-1-фенилэтилен при взаимодействии с роданом [82] образует 2-амино-5-нитро-4-фенилтиазол. Нагревание 2-морфолино-1-нитропроп-1-ена с алкилазидами приводит к образованию 1-алкил-5-метил-4-нитро-1,2,3-триазолов, причем морфолин используется в качестве уходящей группы [83].

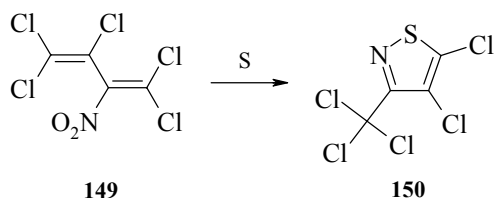
Галогенпроизводные нитростиролов редко используются в синтезе гетероциклов, однако известен пример превращения 2-бром-2-нитростирола **147** в нитропроизводные 1,2,3-триазолов **148** [84] при нагревании с азидом натрия (схема 45).

Схема 45



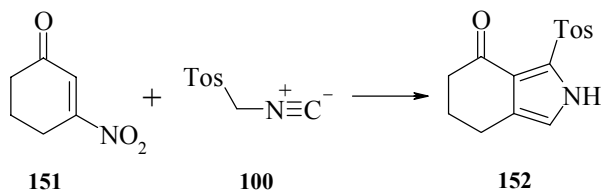
При нагревании 2-нитро-1,1,3,4,4-пентахлорбутадиена **149** с серой протекает необычная реакция, в результате которой в качестве основного продукта образуется 3-трихлорметил-4,5-дихлоризотиазол **150** [85] (схема 46).

Схема 46



Реакция циклического α,β -непредельного нитрокетона **151** с изонитрилом **100** сопровождается отщеплением нитрогруппы и приводит к 2-тозилпирролам **152** [86] (схема 47).

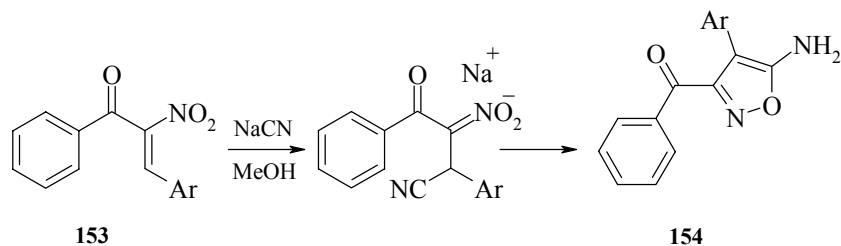
Схема 47



3.3 Синтезы гетероциклов на основе непредельных нитросоединений, содержащих электроноакцепторную группу в α -положении

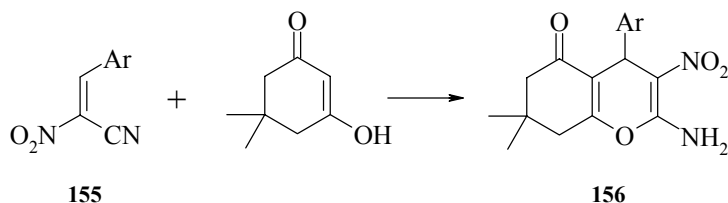
При действии цианида натрия на α,β -непредельные нитросоединения **153** в метаноле происходит неожиданное образование изоксазолов **154** с выходами 30–35%. Механизм реакции включает, по-видимому, нуклеофильное присоединение цианид-иона по двойной углерод-углеродной связи и замыкание цикла с последующим восстановлением. Низкий выход продуктов объясняется недостатком восстановителя в системе [87] (схема 48).

Схема 48



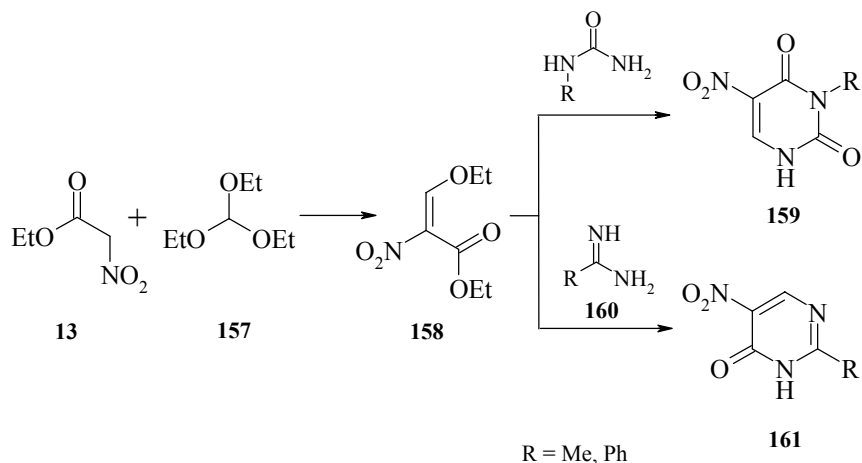
Непредельные α -нитронитрилы **155** были использованы в синтезе аннелированных нитропиранов. Например, пираны **156** получены взаимодействием нитрилов **155** с циклическими 1,3-дикарбонильными соединениями [88] (схема 49).

Схема 49



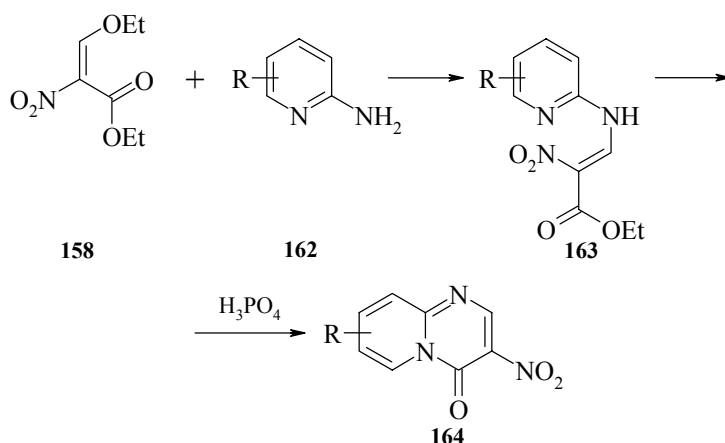
При конденсации нитроуксусного эфира **13** и ортоформата **157** образуется 2-нитро-3-этоксакриловый эфир **158**, широко используемый в синтезе различных гетероциклов. Этоксигруппа эфира **158** проявляет нуклеофугные свойства, что приводит при взаимодействии с мочевиной к образованию нитропиримидинонов **159** [89], а при действии незамещенных амидинов **160** образуются нитропиримидиноны **161** [90] (схема 50).

Схема 50



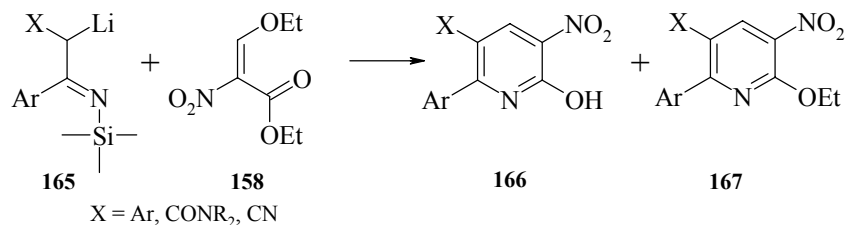
Реакция замещенных 2-аминопиридинов **162** с 2-нитро-3-этоксикарилатом **158** приводит к соответствующим (2-пиридиламино)акрилатам **163**, циклизующимся в ортофосфорной кислоте при 90°C в пиридопиримидиноны **164** [91] (схема 51).

Схема 51



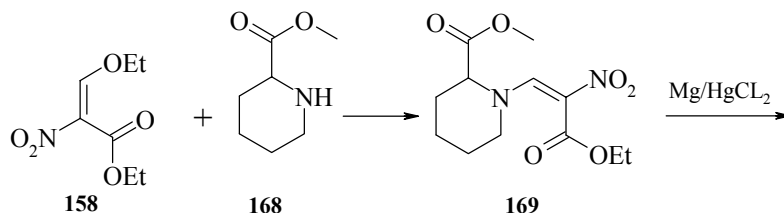
Металлорганические соединения могут быть использованы в синтезе нитрогетероциклов. Так, реагенты **165** взаимодействуют с эфиром **158**, образуя смеси 2-гидрокси-3-нитропиридинов **166** и 3-нитро-2-этоксипиридинов **167** [92] (схема 52).

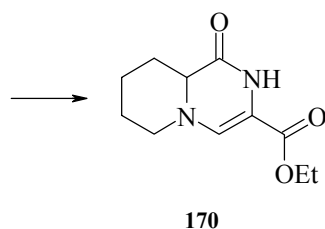
Схема 52



При конденсации аминоэфира **168** с 2-нитро-3-этоксикарилатом **158** образуется нитроенамин **169**, который при действии системы $Mg-HgCl_2$ циклизуется в производное пиазина **170**, причем азот нитрогруппы участвует в построении цикла [93] (схема 53).

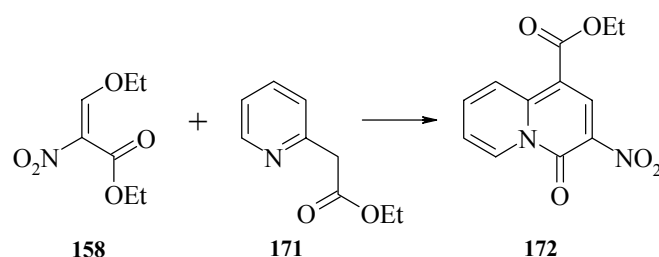
Схема 53





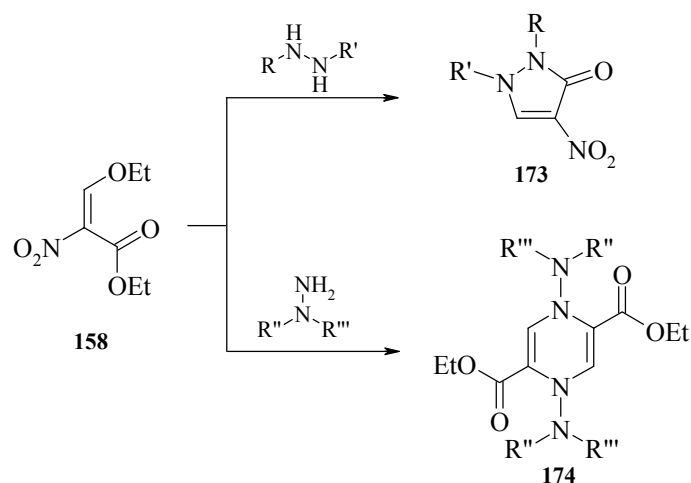
Метиленактивное соединение **171**, одновременно являющееся основным катализатором реакции, при нагревании с 2-нитро-3-этоксикакрилатом **158** образует нитропроизводное хинолизиона **172** [94] (схема 54).

Схема 54



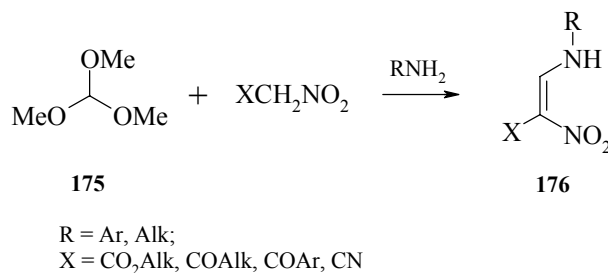
Результаты реакции эфира **158** с диалкилгидразинами зависят от характера замещения: с 1,2-дизамещенными гидразинами получают нитропиразолы **173**, в то время как взаимодействие эфира **158** с 1,1-дизамещенными гидразинами приводит к образованию 1,4-дигидропиразинов **174**, протекающему с отщеплением как метокси-, так и нитрогрупп [95] (схема 55).

Схема 55



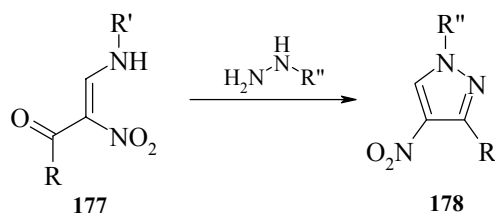
Для синтеза гетероциклов перспективно использование нитроенаминов **176**, получаемых трехкомпонентной конденсацией α -нитрокарбонильных соединений (α -нитрокетоны, нитроуксусный эфир и нитроацетонитрил), триметилортоформата **175** и аминов [96] (схема 56).

Схема 56



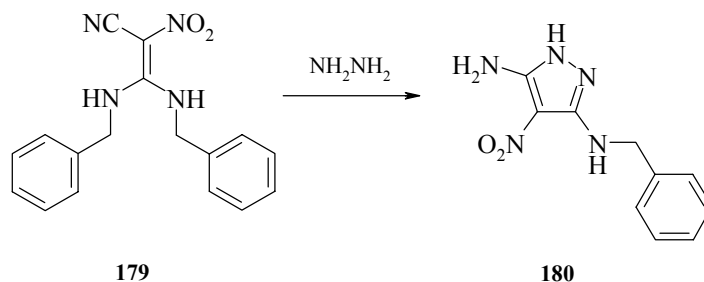
Нитроенаминокетоны **177** ($\text{R} = \text{Alk, Ar}$) оказались удобными реагентами в синтезе нитропиразолов **178** [97] (схема 57).

Схема 57



Нитрил 3,3-ди(бензиламино)-2-нитроакриловой кислоты **179** реагирует с гидразингидратом аналогично соединениям **177** с образованием пиразола **180** [98–100] (схема 58).

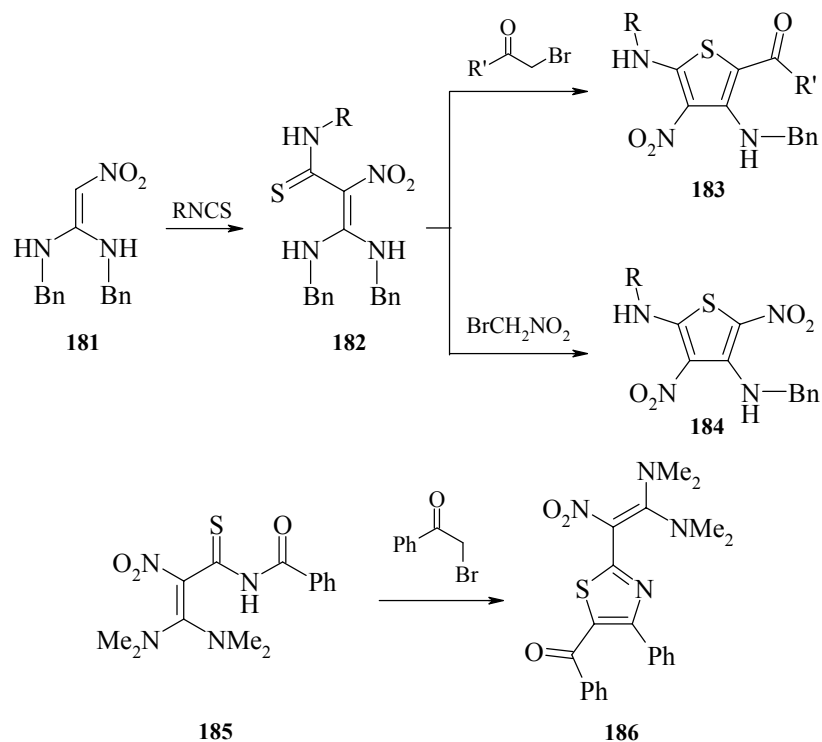
Схема 58



Присоединение изотиоцианатов к нитроенамину **181** приводит к тиоамидам **182**, которые при взаимодействии с α -бромкетонами претерпевают циклизацию в

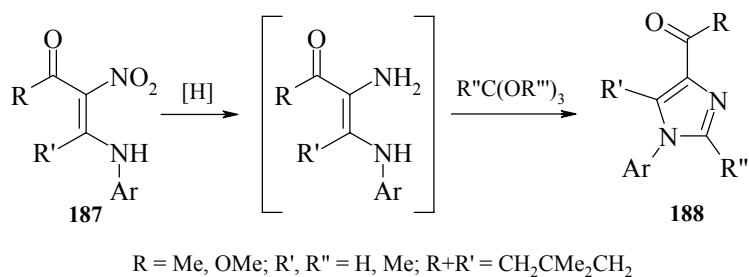
нитротиофены **183**, а при реакции с бромнитрометаном – в динитротиофены **184** [101, 102]. Тиаамид **185** при взаимодействии с α -бромкетонами, в отличие от соединения **182**, образует тиазолы **186**, причем нитрогруппа не участвует в циклизации (схема 59).

Схема 59



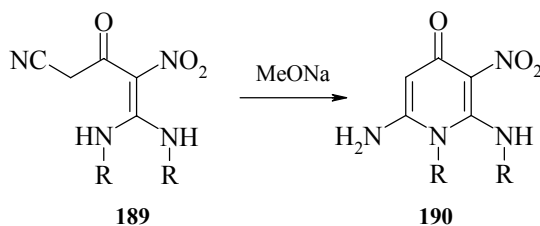
Каталитическое восстановление водородом нитроенаминокетонов **187**, включая и циклические [103], в присутствии ортоэфиров позволяет получать в одну стадию имидазолы **188** [104] (схема 60).

Схема 60



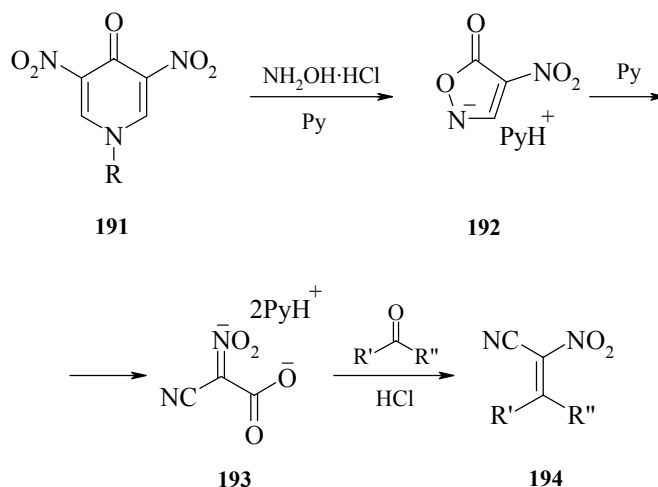
При обработке метилатом натрия соединений **189** получены пиридоны **190** ($R = \text{CH}_3, \text{H}$) [105] (схема 61).

Схема 61

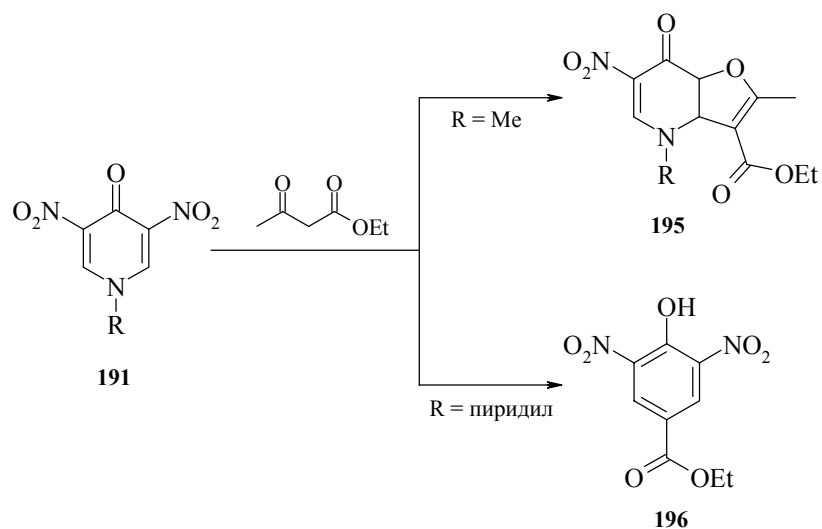


Завершая рассмотрение применения α,β -непредельных нитросоединений в синтезе гетероциклов, упомянем 1-алкил(арил)-3,5-динитропиридин-4(1*H*)-оны **191**, которые можно рассматривать как циклические аналоги 1,5-диамино-2,4-динитропента-1,4-диен-3-она. Цепь превращений **191** $\rightarrow$ **192** $\rightarrow$ **193** $\rightarrow$ **194** [106] на схеме 62 указывает на их сходство с ациклическими енаминонитросоединениями **176**.

Схема 62



Пиридоны **191** взаимодействуют также с метиленактивными соединениями, являясь подходящими реагентами для синтеза циклических систем. Результаты их реакций с ацетоуксусным эфиром зависят от природы заместителя при атоме азота. В случае $R = \text{CH}_3$ соединение **191** взаимодействует с ацетоуксусным эфиром в присутствии основания с образованием фуropyридина **195**, тогда как при $R = 2$ -пиридил продуктом реакции является производное бензола **196** [107, 108] (схема 63).



При взаимодействии динитропиридона **191** с 1,3,5-трикетоном происходит образование N-замещенного 3,5-диацилпиридин-4(1*H*)-она, причем выделяется 1,3-динитроацетон, который был зафиксирован в виде продуктов превращения [108].

Литература

1. Химия нитро- и нитрозогрупп, под ред. Фойера Х., М.: Мир, 1972.
2. Гареев Г.А., Свирская Л.Г., *Химия нитрометана*, Новосибирск: Наука, 1995.
3. Barret A.G., Grabovsky G., *Chem. Rev.* **1986** 86 751.
4. Rossini G., Ballini R., *Synthesis* **1988** (11) 832.
5. Shipchandler M.T., *Synthesis* **1979** (9) 666.
6. Злотин С.Г., Варнаева Г.Н., Лукьянов О.А., *Успехи химии* **1989** 58 796.
7. Rajappa S., *Tetrahedron* **1981** 37 1453.
8. Швейхгеймер Г.А., *ХТС* **1994** (10) 1299.
9. Wieczorek J.S., Plazek E., *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964** 83 2449; *Chem. Abstr.* **1964** 60 15822b.
10. Stadlbauer W., Fiola W., Fisher M., Hojes G., *J. Heterocycl. Chem.* **2000** 37 1253.
11. Русинов В.Л., Чупахин О.Н., *Нитроазины*, Новосибирск: Наука, 1991.
12. Rajappa S., Nair M.D., *Adv. Heterocycl. Chem.* **1979** 25 113.
13. Беляев Е.Ю., Товбис М.С., Субоч Г.А. и др., *ЖОрХ* **1998** 34 1271.
14. Кадушкин А.В., Яковлев М.Ю., Граник В.Г., *Хим.-фарм. журн.* **1997** 31 (7) 18.

15. Peter F.M., US Patent 3 624 877; *Chem. Abstr.* **1972** 77 88314d.
16. Eliseo Q.A., Alfonso S.A., Span. ES Patent 2 008 340; *Chem. Abstr.* **1989** 114 164218.
17. Maria R., Span. ES Patent 2 008 770; *Chem. Abstr.* **1989** 114 164220.
18. Fujiwara M., Kinoshita S., Wakita H., *Chem. Lett.* **1987** (7) 1323.
19. Dornow A., Plessen H., *Chem. Ber.* **1966** 99 (2) 244.
20. Nutui R., Sebe I., Nutui M., *Rev. Roum. Chim.* **1974** 19 679.
21. O'Brien D.E., Robins R., Simon L., US Patent 907 799; *Chem. Abstr.* **1976** 84 4998.
22. (a) Shimuzu T., Huashi Y., Teramura K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984** 57 2531; (b) Shimuzu T., Hironi H., Teramura K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986** 59 2827; (c) Shimuzu T., Huashi Y., Teramura K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985** 58 2519.
23. Shimuzu T., Huashi Y., Hironi H., Teramura K., *J. Org. Chem.* **1983** 48 3053.
24. Barlas J., Grook S., Leslie M.G., *et al.*, *Chem. Ind. (London)* **1986** (16) 534.
25. Sagiya T., Ohno A., Oka Sh., Susumi H., *Kidorui* **1988** 12 112; *Chem. Abstr.* **1988** 109 230867.
26. Dornow A., Wiehler G., *Liebigs Ann. Chem.* **1952** 578 113.
27. Виноград Л.Х., Суворов Н.Н., *ХГС* **1970** (11) 1505.
28. Umezama S., Zen S., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1960** 33 1016.
29. Красная Ж.А., *Изв. АН СССР. Сер. хим.* **1974** (4) 845.
30. Melor J.-M., Texier-Boullett F., Foucand A., *Synthesis* **1988** (1) 55.
31. Rosini G., Galarini R., Maratta E., *J. Org. Chem.* **1990** 55 781.
32. Quiclet-Sire B., Trevenot I., Zard S.Z., *Tetrahedron Lett.* **1995** 36 9469.
33. Hadtman G.E., Ger. Offen. Patent 2 635 216; *Chem. Abstr.* **1977** 87 23245.
34. Gosteli I., *Helv. Chim. Acta.* **1977** 60 1980.
35. (a) Haves E.M., Wibberley D.G., *J. Chem. Soc. C* **1966** 315; (b) Haddadin M.J., Issidorides C.H., UK Patent 1 305 138; *Chem. Abstr.* **1973** 78 136339.
36. Киприянов А.Н., Вербовская Т.М., *ЖОХ* **1961** 31 531.
37. Haddadin M.J., Issidorides C.H., UK Patent 1 305 138; *Chem. Abstr.* **1973** 78 136339.
38. Русинов В.Л., Драгунова Т.В., Чупахин О.Н., *ХГС* **1984** (4) 557.
39. Русинов В.Л., Петров А.Ю., Чупахин О.Н., Ключев Н.А., *ХГС* **1985** (5) 682.
40. Dal Piaz V., Pinzauti S., Lacrimini P., *Synthesis* **1975** (9) 664.
41. Jpn. Kokai Japan Patent 81 100 780; *Chem. Abstr.* **1978** 96 19954.
42. Киприянов А.Н., Вербовская Т.М., *ЖОХ* **1962** 32 3703.
43. Кислый В.П., Шестопапов А.М., Каграманов Н.Д., Семенов В.В., *Изв. АН. Сер. хим.* **1997** (3) 559.
44. Hoffman J.M., Wai J.S., Thomas C.M., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1992** 35 3784.
45. Kozikowsky A., *Acc. Chem. Res.* **1984** 17 410.
46. Дыбова Т.Н., Юрченко О.Н., Грицай Н.В., Комаров Н.В., *ЖОрХ* **1998** 34 2804.
47. Smith J., *J. Org. Chem.* **1972** 37 2686.
48. Dornow A., Sassenberg W., *Liebigs Ann. Chem.* **1957** 602 14.
49. Baumgarten H., Saylor J.L., *J. Am. Chem. Soc.* **1957** 79 1502.
50. Ockenden D.W., Schofield K., *J. Chem. Soc.* **1953** (12) 3914.
51. Dornow A., Sassenberg W., *Liebigs Ann. Chem.* **1955** 594 185.
52. Chiara J.L., Gomez-Sanchez A., Hidalgo F.J., *Carbohydr. Res.* **1989** 188 55.
53. Маршалкин В.Н., Самет В.А., Семенов В.В., *ХГС* **1998** (12) 1661.

54. Gronowitz S., Westerlund C., Horfeldt A.B., *Acta Chem. Scand. B* **1976** 30 391.
55. Venkatesauara Rao K., Sundaramuthy V., *Proc.-Indian Acad. Sci., Chem Sci.* **1976** 83 238.
56. Becket G.J., Ellis G.P., *Tetrahedron Lett.* **1976** (17) 719.
57. Sandison A., Tennaut G., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974** (18) 752.
58. Vogel A., Borman G., Ger. Offen. DE 3 438 884; *Chem. Abstr.* **1985** 102 132271.
59. Frietze W.E., PCT Int. Appl. WO 0 011 003; *Chem. Abstr.* **2001** 132 180596.
60. Diaz-Ortiz A., Carrillo J.R., Gomez-Escolonilla M.J., *et al.*, *Synlett* **1998** 1069.
61. Ono N., Muratani E., Ogawa T., *J. Heterocycl. Chem.* **1991** 28 2053.
62. ten Have R., Leusink F.R., van Leusen A.M., *Synthesis* **1996** (7) 871.
63. Revial G., Lim S., Viossat B., *et al.*, *J. Org. Chem.* **2000** 65 4593.
64. Baruah P.D., Mukheije S., Mahajan M.P., *Tetrahedron* **1990** 46 1951.
65. Bogdanovich-Szwed K., Budzowski A., *Monatsh. Chem.* **2001** 132 947.
66. Strekowsky L., Aken R.V., Gulevich Y., *J. Heterocycl. Chem.* **2000** 37 1495.
67. Charette A.B., Wurtz R.P., *J. Org. Chem.* **2000** 65 9252.
68. Schafer H., Bartho B., Gewald K., *Z. Chem.* **1973** 13 294.
69. Schafer H., Gewald K., Seifert M., *J. Prakt. Chem.* **1976** 318 39.
70. Kumar A., Junjappa H., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976** (15) 593.
71. Tominaga Y., Shiroshta Y., Hosomi A., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 25 1745.
72. Olie S., *Acta Chem. Scand., Sect. A* **1970** 24 2629.
73. Schafer H., Gewald K., *Z. Chem.* **1975** 15 100.
74. Shaefer H., Bartho B., Gewald K., *J. Prakt. Chem.* **1977** 319 149.
75. Powel J.F., US Patent 4 033 955; *Chem. Abstr.* **1977** 87 117889.
76. Katritzky A., *Adv. Heterocycl. Chem.* **1976** Suppl.1 224.
77. Hamberger H., Reinsgaden H., *Tetrahedron Lett.* **1977** 41 3619.
78. Schaefer H., Gewald K., *Z. Chem.* **1976** 16 2721.
79. Braun O., Mohanta P.K., Jujappa H., *Synlett* **2000** (5) 653.
80. Mertens K., Troschutz H., *Arch. Pharm.* **1987** 320 1143.
81. Страков А.Я., Нейланд О.Я., Козловская Т.Ф. и др., *ЖОрХ* **1997** 33 1044.
82. Tokumitsu T., Hayashi T., *J. Org. Chem.* **1985** 50 1547.
83. Neumann P.N., *J. Heterocycl. Chem.* **1971** 8 51.
84. Хисамутдинов Г.Х., Бондаренко О.А., Куприянова Л.А. и др., *ЖОрХ* **1979** 15 1307.
85. Кабердин Р.В., Поткин В.И., Ольдекоп Ю.А., *Докл. АН СССР* **1988** 300 1133.
86. Boelle J., Gerardin P., Loubinex B., *Synthesis* **1997** (12) 1451.
87. Ciller J.A., Ceoane C., Soto J.L., *J. Heterocycl. Chem.* **1985** 22 1663.
88. Кислый В.П., Нестеров В.Н., Шестопапов А.М., Семенов В.В., *Изв. АН, Сер. хим.* **1999** (6) 1142.
89. Prystas M., Cut J., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1977** 42 269.
90. de la Creta E., Advendano C., *J. Heterocycl. Chem.* **1985** 22 337.
91. Wolfbeis O.S., *Chem. Ber.* **1977** 110 2480.
92. Konakahara T., Ogawa R., Tamura S., Kakehi K., *Heterocycles* **2001** 55 (9) 1737.
93. Brimble M., *Tetrahedron* **1994** 50 4887.
94. Thyagarajan B.S., Gopalakrishnan P.V., *Tetrahedron* **1964** 20 105.
95. Wolfbeis O.S., *Synthesis* **1977** (2) 136.
96. Wolfbeis O.S., *Chem. Ber.* **1981** 114 3471.

97. Соколов Н.А., *Карбонил. соед. в синтезе гетероциклов: Межвуз. науч. сб., Саратов*, 1989, ч. 1, с. 19–20; *РЖХим.* **1990** 4Ж299.
98. Канищев М.И., Корнеева Н.В., Шевелев С.А., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1986** (10) 2342.
99. Соловьева Н.П., Макаров В.А., Граник В.Г., *ХТС* **1997** (1) 89.
100. Rajappa S., Advani B.G., *Indian J. Chem., Sect. B* **1977** 15 809.
101. Rajappa S., Advani B.G., Sreenisavan R., *Synthesis* **1974** (9) 656.
102. Rajappa S., Sreenisavan R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1977** 15 301.
103. Fisher R.H., Weitz H.M., *Synthesis* **1980** (4) 261.
104. Gomez-Sanchez A., Hidalgo F.J., Chiara J.L., *J. Heterocycl. Chem.* **1987** 24 1757.
105. Mertens K., Troschutz H., *Arch. Pharm.* **1986** 319 947.
106. Nishiwaki N., Nogami T., Tonaka C., *et al.*, *J. Org. Chem.* **1999** 64 2160.
107. Matsumura E., Ariga M., Tohda Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980** 53 2891.
108. Ariga M., Tohda Y., Nakashima H., *et al.*, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991** 64 3544.

Пиримидиновая циклизация на основе 3-аминопроизводных тиофена и пиррола

Рындина С.А., Кадушкин А.В., Граник В.Г.

ФГУП Государственный Научный Центр "НИОПИК"
103787, Москва, Б. Садовая, 1/4

Введение

Тиено- и пирролопиримидины в настоящее время привлекают значительное внимание в связи с высокой биологической активностью ряда производных этих бициклических систем [1–3].

К числу наилучших препаративных методов получения конденсированных пиримидинов относятся те, в которых в качестве исходных веществ используются *орто*-функционально замещенные аминопроизводные [4]. Наиболее удобным методом получения 3-аминопроизводных пиррола и тиофена является циклизация Торпа–Циглера [5–7]. Целью настоящего обзора явилось обобщение наших исследований по изучению различных методов построения пиримидинового кольца на основе полученных по этой реакции 3-аминопроизводных пиррола и тиофена.

Синтез тиено[3,2-*d*]- и тиено[3,4-*d*]пиримидинов

При изучении взаимодействия 3-амино-4-карбамоил-5-метил-2-этоксикарбонил-тиофенов **1** [8, 9] с карбонильными соединениями – кетонами, альдегидами, β-дикетонами и β-кетозфирами – оказалось, что в зависимости от условий проведения реакции и природы карбонильного синтона возможно образование либо 1,2,3,4-тетрагидротиенопиримидинов **2** и **3**, либо 2-алкил(арил)-7-этоксикарбонил-3,4-дигидротиено[3,4-*d*]пиримидин-4-онов **4** (схема 1). В случае взаимодействия соединения **1** (R = H) с кетонами образуются только соединения **3**. Реакция тиофенов **1** (R = Alkyl, H) с альдегидами также гладко приводит к получению производных **3**, которые были окислены в 3,4-дигидротиено[3,4-*d*]пиримидин-4-оны **4** действием хлоранила. В случае взаимодействия соединения **1** (R = H) с β-кетозфирами (и их производными) выделенные интермедиаты **2** оказались способны к элиминированию кетонного фрагмента в положении 2 пиримидинового кольца при длительном нагревании (толуол, TsOH) с получением тиено[3,4-*d*]пиримидин-4-онов **4** (R' = Me, Ph). Взаимодействие тиофена **1** (R = H) с β-дикетонами (бензоилацетоном и ацетилацетоном) в тех же условиях (толуол, 110°C, TsOH) сразу приводит к получению пиримидина **4** (R' = Me) (метод А).

Бицикл **4** (R' = Me) также может быть получен действием на соединение **1** этилортоацетата в присутствии уксусного ангидрида (метод В) [10, 11].

Схема 1

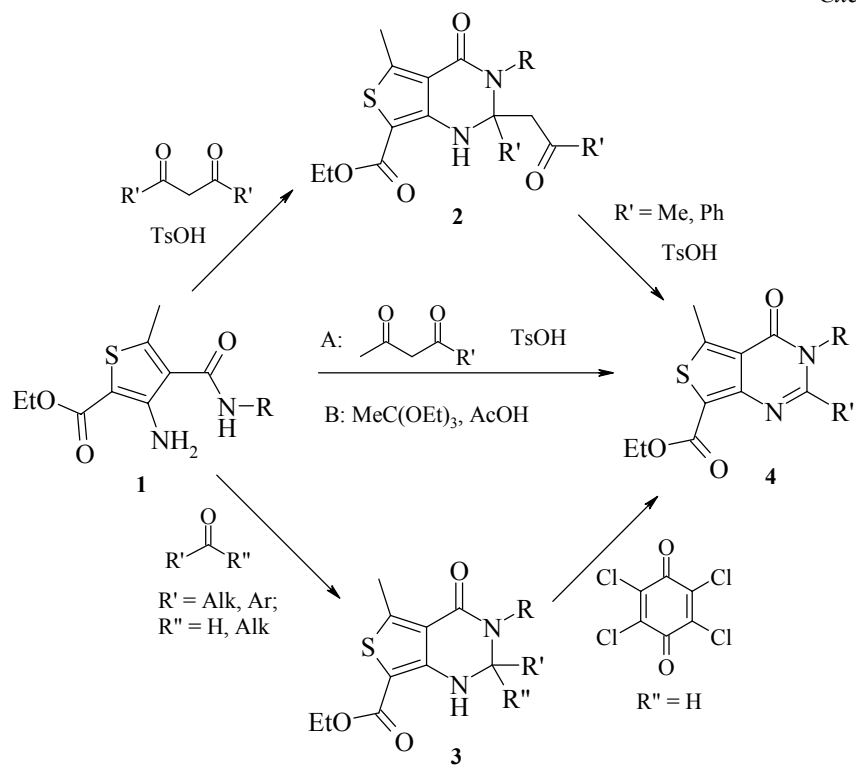
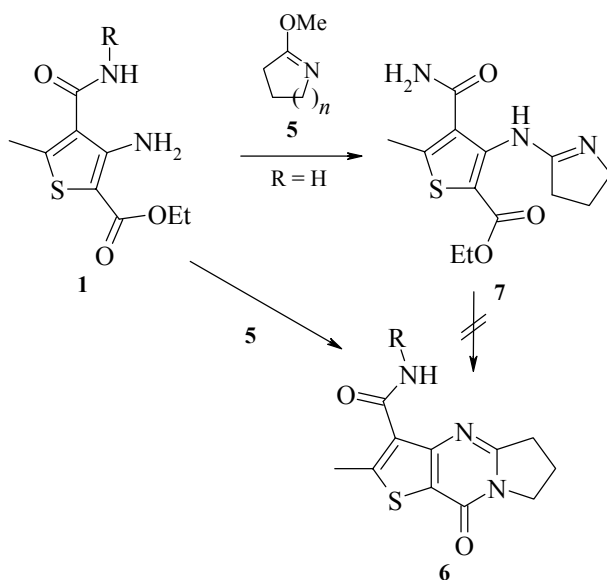


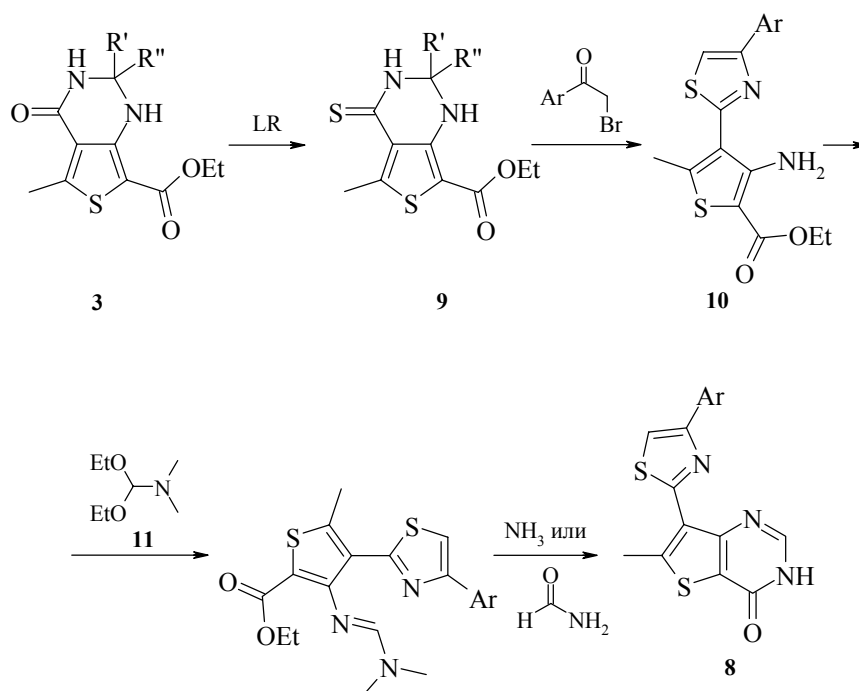
Схема 2



Синтез 3-аминотиофенов **1** обеспечивает возможность получения тиено-[3,2-*d*]пиримидинов. В этом случае при взаимодействии карбамоилзамещенных тиофенов **1** ($R = \text{Alkyl}$) с циклическими иминоэфирами **5** (О-метилбутиро- и О-метилкапролактимами) образуются 2,3-полиметилентиено[3,2-*d*]пиримидин-4-оны **6** (схема 2). В случае $R = \text{H}$ замыкание пиримидинового кольца не происходит, реакция останавливается на стадии образования амидина **7**.

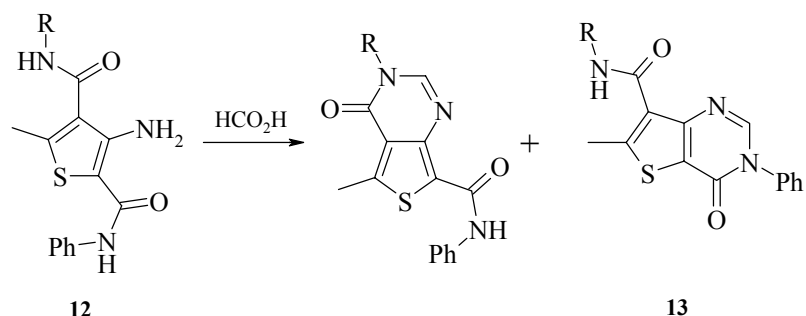
Синтез 7-(тиазол-2-ил)-5-метилтиено[3,2-*d*]пиримидин-4-онов **8** осуществлен на основе тиено[3,4-*d*]пиримидин-4-онов **3** (схема 1) – продуктов взаимодействия аминотиофена **1** с кетонами ($R = \text{H}$; $R', R'' = \text{Alkyl}$). Тионирование соединений **3** реагентом Лавессона (LR) [12] и последующее алкилирование полученных тионов **9** α -бромацетофенонами (ацетон, 50°C, K_2CO_3) приводит к образованию 3-амино-4-(тиазол-2-ил)тиофенов **10** – исходных веществ для традиционного метода синтеза тиенопиримидинов с использованием диэтилацетала ДМФА **11** [13] (схема 3).

Схема 3



Наличие в исходной молекуле 3-аминотиофена **12** [9] двух карбамоильных групп в положениях 2 и 4 позволило изучить их сравнительную реакционную способность в процессах замыкания пиримидинового кольца. В качестве циклизующего агента была выбрана муравьиная кислота.

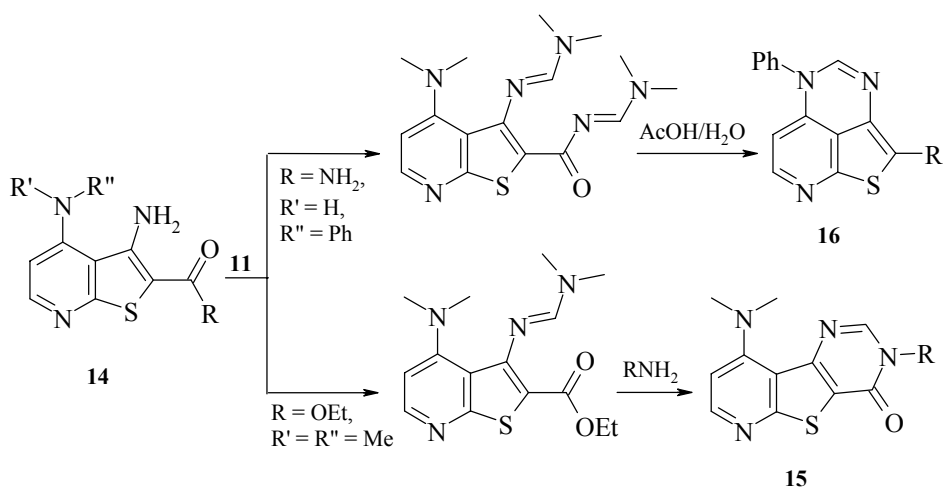
Схема 4



Следует отметить, что в основном циклизация протекает с участием амидного фрагмента в положении 2 тиофенового кольца с образованием тиено[3,2-*d*]пиримидина **13** (схема 4). Такая тенденция для гетероциклизаций, в которых могут участвовать заместители в α - и β -положениях, была установлена ранее для производных тиофена [13] и пиррола [14].

3-Аминотиено[2,3-*b*]пиридины **14**, синтезированные с использованием реакции Торпа–Циглера, также являются удобными синтонами для изучения пиримидиновых циклизаций. В отличие от работы [3], в которой для построения пиримидинового ядра использовались заместители в положении 2, что приводит к образованию производных пиридо[3',2':4,5]тиено[3,2-*d*]пиримидина **15**, нами была использована NHR-группа в положении 4, создающая возможность синтеза замещенных тиено[4,3-*d,e*]пиридо[4,3-*d*]пиримидинов **16** [15, 16] (схема 5).

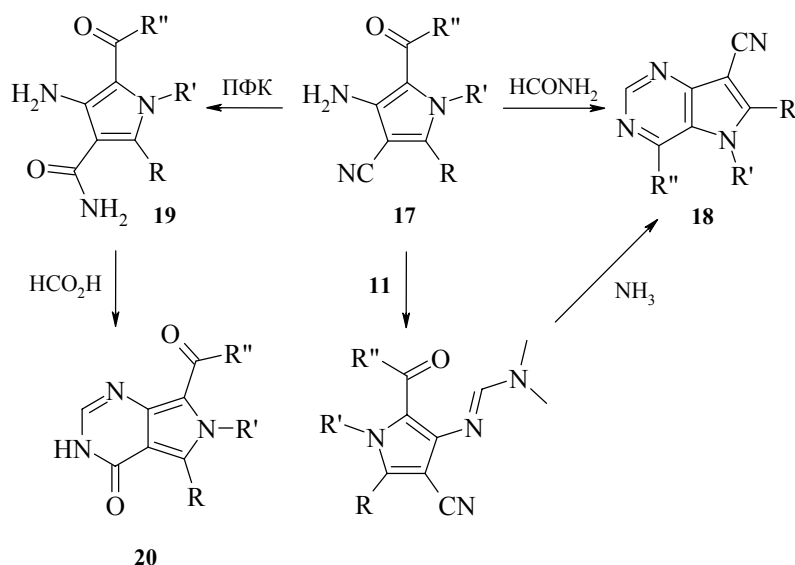
Схема 5



Синтез пирроло[3,2-*d*]- и пирроло[3,4-*d*]пиримидинов

На основе различных производных 3-амино-2-ароилпиррола **17** при использовании для пиримидиновой циклизации формамида и ацетала ДМФА **11** [17–20] разработаны методы синтеза 4-арилпирроло[3,2-*d*]пиримидинов **18** (схема 6).

Схема 6



Следует отметить высокую региоселективность этих превращений – циано-группа в положении 4 пиррольного кольца во взаимодействие не вступает.

Посредством трансформации CN-группы в соединении **17** до карбамидной путем гидролиза в полифосфорной кислоте и последующего взаимодействия карбамоильного производного **19** с HCO₂H осуществлен синтез пирроло[3,4-*d*]пиримидинового производного **20**.

Изучение пиримидиновой циклизации амидиновых производных 3-амино-2,4-дицианопирролов **21** показало, что они также циклизуются преимущественно с участием группы CN в положении 2. Строение полученных 4-аминопроизводных пирроло[3,2-*d*]пиримидина **22** доказано встречным синтезом на основе 3-амино-2-этоксикарбонилпиррола **23** (схема 7).

Для 3-амино-4-циано-2-этоксикарбонил-1,5-полиметиленилпирролов **24** характерны как замыкание пиримидинового цикла с участием группы COOEt в положении 2 и получением пирроло[3,2-*d*]пиримидинов **25**, так и альтернативная пиримидиновая циклизация с участием группы CN в положении 4 и образованием производных пирроло[3,4-*d*]пиримидина **26** [15].

Схема 7

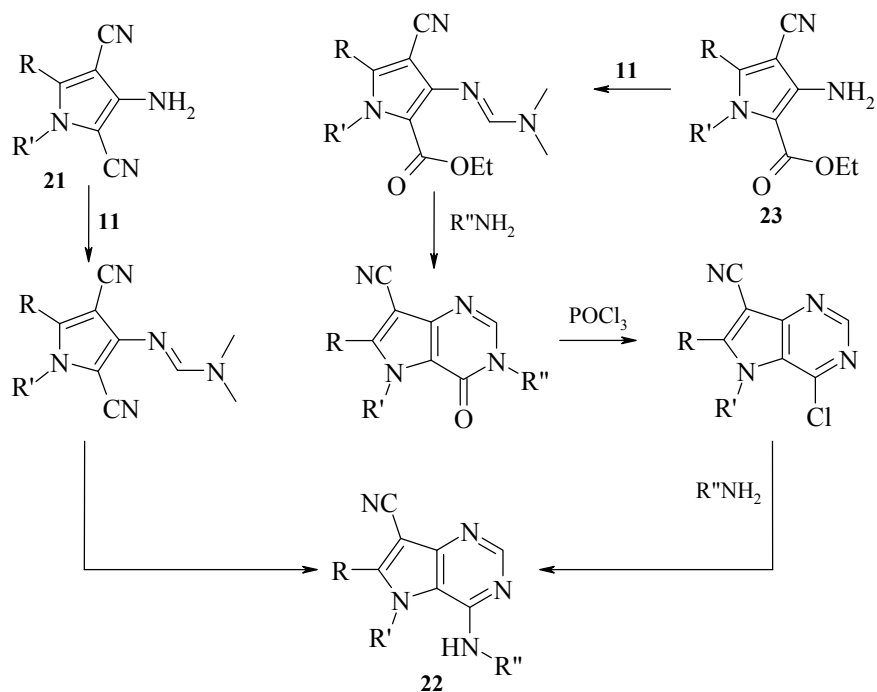
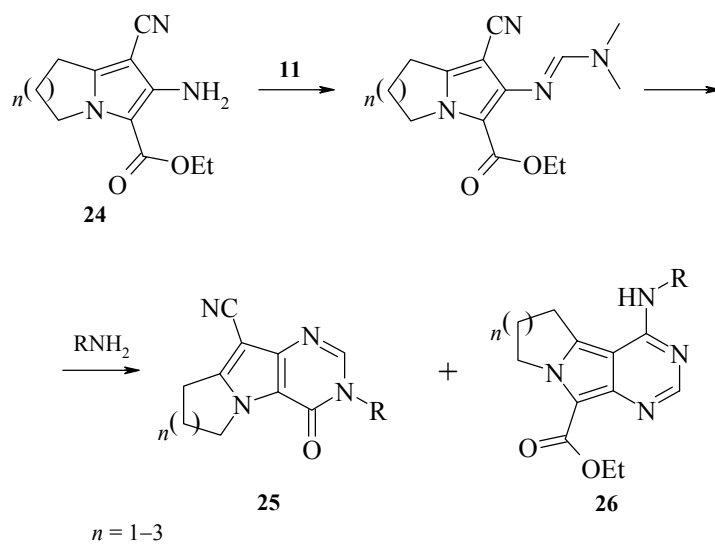


Схема 8



При взаимодействии 3-амино-4-циано-2-этоксикарбонил-1,5-полиметиленипирролов **24** с ацеталем **11** образуются соответствующие амидины, направление циклизации которых с первичными аминами определяется величиной полиметиленовой цепи. В случае $n = 3$ основными продуктами реакции являлись пирроло-[3,2-*d*]пиримидины **25**, при $n = 1$ реакция направляется в сторону образования пирроло[3,4-*d*]пиримидинов **26** [15] (схема 8).

Литература

1. Secrist III J.A., Montgomery J.A., Ealick S.E., *et al.*, US Patent 4 985 434; *Chem. Abstr.* **1991** 114 185541.
2. Norman M.H., Chen N., Chen Z., *et al.*, *J. Med. Chem.* **2000** 43 4288.
3. Quintela J., Peinador C., Veiga C., *Bioorg. Med. Chem.* **1998** 6 1911.
4. Brown D.I., *The pyrimidines*, New York: Wiley, 1962, vol. 1–2, p. 1970.
5. Gewald K., *Chimia* **1980** 34 101.
6. Gewald K., *Lect. Heterocycl. Chem.* **1982** 6 121.
7. Granik V.G., Kadushkin A.V., Liebsher J., *Adv. Heterocycl. Chem.* **1998** 72 79.
8. Рындина С.А., Кадушкин А.В., Граник В.Г., *Тез. докл. I Всеросс. конф. по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста*, Суздаль, 2000, с. 334.
9. Рындина С.А., Кадушкин А.В., Соловьева Н.П., Граник В.Г., *Изв. АН, Сер. хим.* **2002** (5) 789.
10. Рындина С.А., Кадушкин А.В., Соловьева Н.П., Граник В.Г., *Изв. АН, Сер. хим.* **2002** (10) 1730.
11. Рындина С.А., Кадушкин А.В., Соловьева Н.П., Граник В.Г., *Тез. докл. 3 Всеросс. симпозиума по органической химии*, Ярославль, 2001, с. 94.
12. Рындина С.А., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 438.
13. Граник В.Г., *Успехи химии* **1983** 52 669.
14. Saito K., Kambe S., Sakurai A., Midorikawa H., *Synthesis* **1982** 1056.
15. Кадушкин А.В., Нестерова И.Н., Головки Т.В. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1990** 12 (12) 18.
16. Рябова С.Ю., Трофимкин Ю.И., Тугушева Н.З. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1993** 27 (9–10) 32.
17. Кадушкин А.В., Соловьева Н.П., Граник В.Г., *Хим.-фарм. журн.* **1993** 27 (3) 40.
18. Рындина С.А., Кадушкин А.В., Соловьева Н.П., Граник В.Г., *ХГС* **2000** (26) 1643.
19. Кадушкин А.В., Рындина С.А., Граник В.Г., *Тез. I Всеросс. конф. по химии гетероциклов памяти А.Н. Коста*, Суздаль, 2000, с. 32.
20. Мезенцева М.В., Кадушкин А.В., Алексеева Л.М., *Хим.-фарм. журн.* **1991** 25 (12) 19.

Синтез, химические свойства и биологическая активность бензотиено[2,3-*c*]пиридинов и бензофуоро[2,3-*c*]пиридинов

Толкунов С.В.

*Институт физико-органической химии и углехимии
им. Л.М. Литвиненко НАН Украины
83114, Донецк, ул. Р. Люксембург, 70*

Введение

В последние годы большое внимание уделяется синтезу, изучению физико-химических свойств, а также биологическим испытаниям различных полициклических конденсированных систем, включающих пиридиновые и изохинолиновые ядра. Особенно интересны природные алкалоиды гармин, гарман, основу структуры которых составляют конденсированные индольный и пиридиновый циклы, и эллиптицин – конденсированные индольный и изохинолиновый циклы. Фармакологические эффекты гармина и гармана известны уже почти 80 лет; терапевтически алкалоиды *Harmala* используются 70 лет. Противораковые свойства эллиптицина используются с 1980 года.

Бензотиено[2,3-*c*]- и бензофуоро[2,3-*c*]пиридины, являясь S- и O-изостерами β-карболинов, также обладают высокой биологической активностью. Испытания бензотиофеновых аналогов гармина и гармалина в качестве ингибиторов МАО *in vitro* показали, что гармин и S-гармин подобны по силе, а S-гармалин в 50 раз превышает активность гармалина. Сернистые аналоги алкалоидов *Harmala* имеют повышенную липидную растворимость, более короткий биологический период полураспада и меньшую связь с тканями, чем азотный аналог [1]. Кроме того, среди соединений, включающих фрагменты бензотиено[2,3-*c*]- и бензофуоро[2,3-*c*]пиридинов, найдены анальгетики [2], транквилизаторы и антидепрессанты [3–8], α₂-блокаторы [9–12], вещества, подавляющие аппетит [13, 14]. С открытием полезных свойств начался заметный рост числа публикаций, посвященных исследованию биологических свойств бензотиено[2,3-*c*]- и бензофуоро[2,3-*c*]пиридинов. Обобщение литературы, посвященной методам синтеза и реакциям бензотиено[2,3-*c*]- и бензофуоро[2,3-*c*]пиридинов не проводилось.

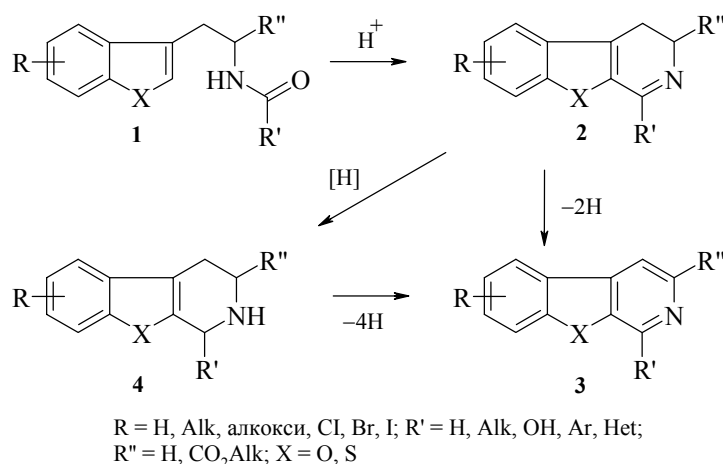
1. Методы получения бензотиено[2,3-*c*]- и бензофуоро[2,3-*c*]пиридинов

1.1 Циклизация производных 2-(3-бензо[*b*]тиенил)- и 2-(3-бензо[*b*]фурил)этиламинов

Наиболее широко распространенный способ синтеза бензотиено[2,3-*c*]- и бензофуоро[2,3-*c*]пиридинов основан на замыкании пиридинового кольца по реакции Бишлера–Напиральского [15–33]. Первый синтез бензотиено[2,3-*c*]пиридинов, использующий этот подход и включающий циклизацию амидов бензо[*b*]тиенил-

3-этиламинов **1**, описан в 1950 г. [15]. Выходы 3,4-дигидропиридинов **2** составляют от 50 до 90%. В качестве циклизующих агентов ($R' \neq H$) используется $POCl_3$ [20, 27] или ее смеси с P_2O_5 [15, 23–32]. В случае $R' = H$ лучшие результаты дает полифосфорная кислота (ПФК) [11, 16, 17, 19, 22]. Циклизация амида **1** ($R' = H$) в смеси P_2O_5 – $POCl_3$ привела к образованию наряду с дигидропиридином **2** (выход 52%) также полностью ароматического соединения **3** (выход 20%, схема 1) [26].

Схема 1



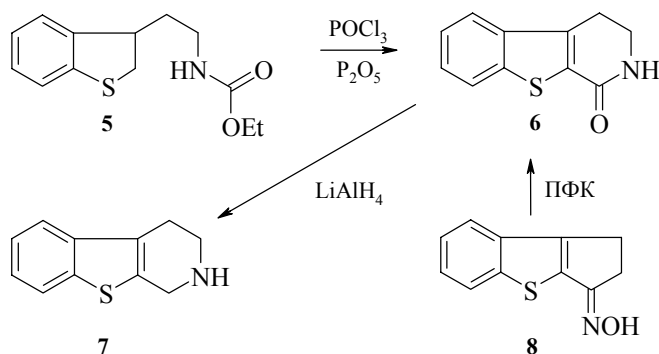
Реакция Бишлера–Напиральского использована и в синтезе бензофууро[2,3-*c*]-пиридинов [11, 15, 16, 18–20, 32–34]. Циклизующими агентами служили полифосфорная кислота [16–19, 22] при 100°C (выходы 70%), ее смеси с метансульфоновой кислотой при температуре 90°C (выходы до 90%) [34], хлорокись фосфора в бензоле [20, 36–38], смесь хлорокиси фосфора и пятиокиси фосфора [35]. Наличие донорных заместителей в бензофурановом кольце повышает выход в среднем на 10% [37].

3,4-Дигидропиридины **2** могут быть восстановлены до 1,2,3,4-тетрагидроаналогов **4** литийалюминийгидридом [28–32] или боргидридом натрия [21, 27] (выходы 80–95%).

Ароматизацию дигидропиридинов **2** до пиридинов **3** проводят палладием на угле при температуре 190–200°C (без растворителя) [22, 37, 38], либо в ксилоле [26], используется также катализатор Адамса (Pt_2O) (190–200°C) [23]. Описано дегидрирование тетрагидропиридинов **4** нагреванием при 260–270°C в Ph_2S_2 , тетралине, дигидроантрацене, фенилциклогексене [39, 40].

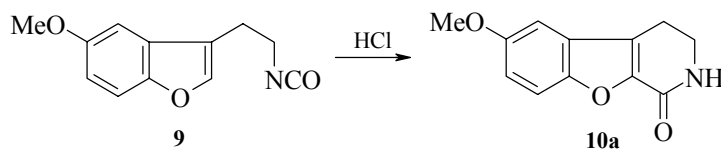
3,4-Дигидробензотиено[2,3-*c*]пиридин-1(2*H*)-он **6** получен циклизацией *N*-этоксикарбонил-2-(3-бензо[*b*]тиенил)этиламина **5** в смеси $POCl_3$ – P_2O_5 (выход 61%) и перегруппировкой Бекмана оксима **8** (выход 70%) [41, 42]. Пиридон **6** легко и с хорошим выходом восстанавливается литийалюминийгидридом до 1,2,3,4-тетрагидробензотиено[2,3-*c*]пиридина **7** [41, 42] (схема 2).

Схема 2



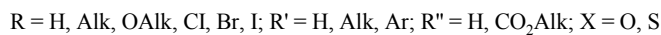
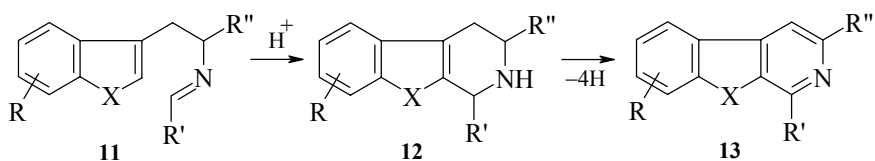
6-Метокси-3,4-дигидробензофуоро[2,3-*c*]пиридин-1(2*H*)-он **10** был получен обработкой изоцианата **9** газообразным хлористым водородом в бензоле [43] (схема 3).

Схема 3



Другой распространенный способ синтеза описываемых пиридинов заключается в циклизации по Пикте–Шпенглеру азометинов 3-(2-аминоэтил)бензо[*b*]фурана или -бензо[*b*]тиофена **11** с получением тетрагидропиридинов **12** и их последующей ароматизации до пиридинов **13** [20, 43–45] (схема 4).

Схема 4



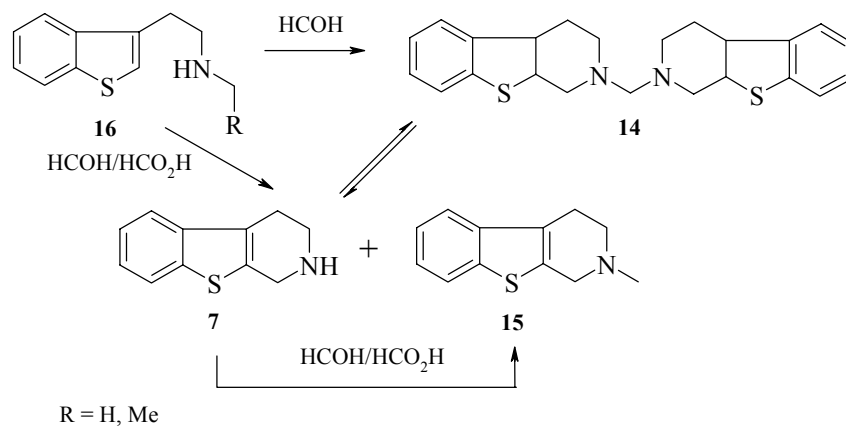
Циклизацию азометинов **11** проводят в водно-спиртовых растворах в присутствии разбавленных кислот (соляная, серная) (выходы около 90%) [20, 44]. Упрощение метода состоит в использовании азометинов 3-(2-аминоэтил)бензо[*b*]тиофенов **11**, получаемых *in situ* при взаимодействии замещенных 3-(2-аминоэтил)бензо[*b*]тиофенов **16** и соответствующих альдегидов в присутствии органи-

ческих и неорганических кислот [20, 21, 26, 27, 44, 46–49]. Ароматизацию тетрагидропиридинов **12** осуществляют нагреванием с серой, либо дегидрированием на платиновых катализаторах [20, 44].

Реакция 3-аминоэтилбензо[*b*]тиофена **16** с формальдегидом, вероятно, проходит через промежуточное образование пиридина **14** (выход 97%) [46, 47].

При дальнейшем нагревании с муравьиной кислотой биспиридин **14** превращается в смесь тетрагидропиридинов **7** и N-метилированного пиридина **15**. Продукт **15** получают с выходом 95% нагреванием раствора биспиридина **14** в муравьиной кислоте, содержащей формальдегид. Взаимопревращения пиридина **14** и тетрагидропиридина **7** протекают в кислых условиях. Тетрагидропиридин **7** превращается в биспиридин **14** при добавлении формальдегида (90%). Амин **16** (R = CH₃) с формальдегидом в водной уксусной или муравьиной кислотах циклизуется в пиридин **15** с выходом 93–94% (схема 5).

Схема 5



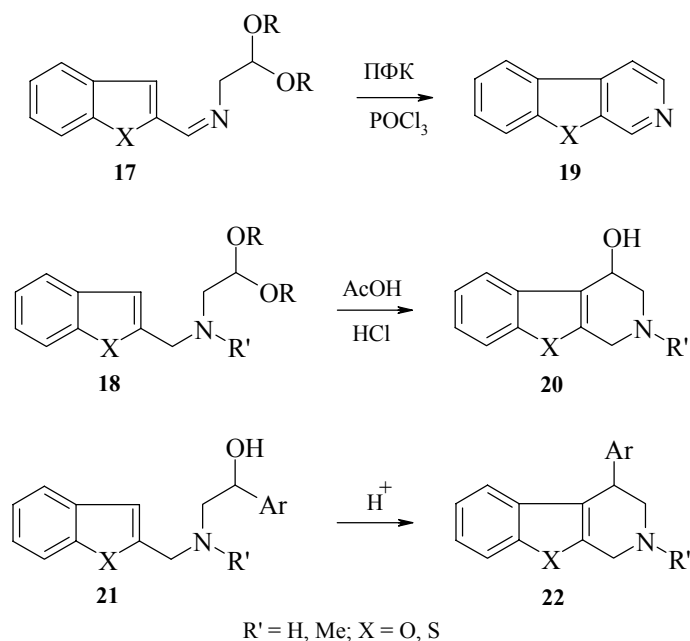
Изучив эти взаимодействия, авторы [47] делают заключение, что один эквивалент формальдегида конденсируется при нагревании в кислой среде с 3-(2-аминоэтил)бензо[*b*]тиофеном **16** (R = H) с образованием тетрагидропиридина **7**, который, взаимодействуя с избытком формальдегида, превращается в биспиридин **14**. В кислой среде протекает диссоциация биспиридина **14** до тетрагидропиридина **7** и имониевого иона, который восстанавливается муравьиной кислотой до N-метилпроизводного **15**. Формальдегид в присутствии муравьиной кислоты также превращает соединение **7** в **15**.

1.2 Реакция Померанца–Фрича

Получение бензотиено[2,3-*c*]пиридинов и бензофуоро[2,3-*c*]пиридинов по Померанцу–Фричу предполагает использование соответствующих енаминоацеталей **17** или аминаоацеталей **18** [50–52]. Циклизацию енаминоацетала **17** проводят в смеси ПФК–POCl₃ при 90–100°C [50]. Аминаоацетали **18** циклизуются в 4-окситетра-

гидропиридины **20** с выходами до 90% в 6N HCl или ее смеси с ледяной уксусной кислотой (1 : 1) [51, 52]. Циклизацию этаноламинов **21** ($R' = CH_3$) проводят в среде трифторуксусной кислоты (каталитические количества серной кислоты) при комнатной температуре с выходом 4-арилтетрагидробензотиено[2,3-*c*]пиридинов **22** 95% [53]. В случае $R' = H$ реакция идет в хлористом метиле при 0–5°C в присутствии серной кислоты как катализатора; выходы пиридинов **22** около 75% [54] (схема 6).

Схема 6

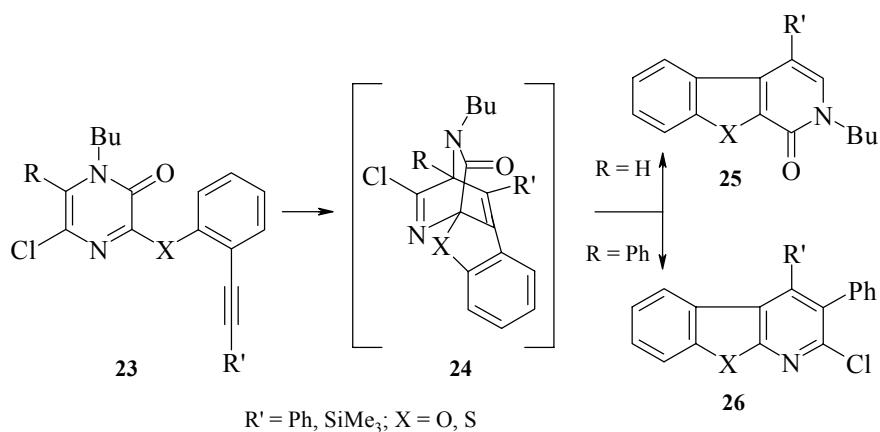


При кипячении этаноламина **21** ($R' = H$) в этаноле в присутствии смеси муравьиная кислота – 30%-ный формалин, образуется алкилированный по азоту пиридин **22** ($R' = CH_3$) с выходом 75% [54].

1.3 Внутримолекулярная реакция Дильса–Альдера в 2-(2-алкинилфеноксифенил-меркапто)пиразинах

Ряд методов получения бензотиено[2,3-*c*]пиридинов и бензофуоро[2,3-*c*]пиридинов основан на внутримолекулярной реакции Дильса–Альдера в 2-(2-алкинилфенокси(фенилмеркапто)пиразинах **23** [55–57]. Реакцию осуществляют кипячением в бромбензоле или в смеси диоксан–трифторуксусная кислота. 4-Алкилбензофуоро(тиено)[2,3-*c*]пиридины **25** получены с наряду с 4-алкилбензофуоро(тиено)[2,3-*b*]пиридинами **26**. Предполагают, что реакция протекает через промежуточное образование аддукта **24** [57] (схема 7).

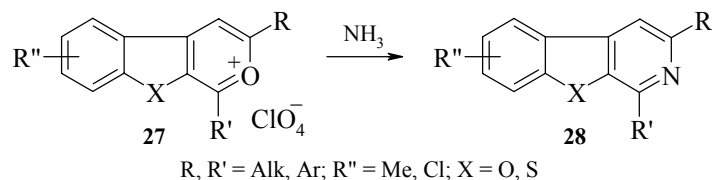
Схема 7



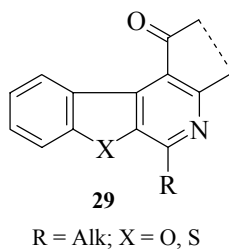
1.4 Рециклизация солей бензотиено- и бензофуоро[2,3-с]пиридия и соответствующих пиранов

Один из немногих способов прямого получения 1,3-дизамещенных бензотиено-[2,3-с]пиридинов и бензофуоро[2,3-с]пиридинов **28** состоит во взаимодействии солей бензотиено[2,3-с]- и бензофуоро[2,3-с]пиридия **27** со спиртовым раствором аммиака. Если один из заместителей R' и R'' – арил, то применяют ацетат аммония в уксусной кислоте. Выходы очень высоки 90–95% [58–60] (схема 8).

Схема 8

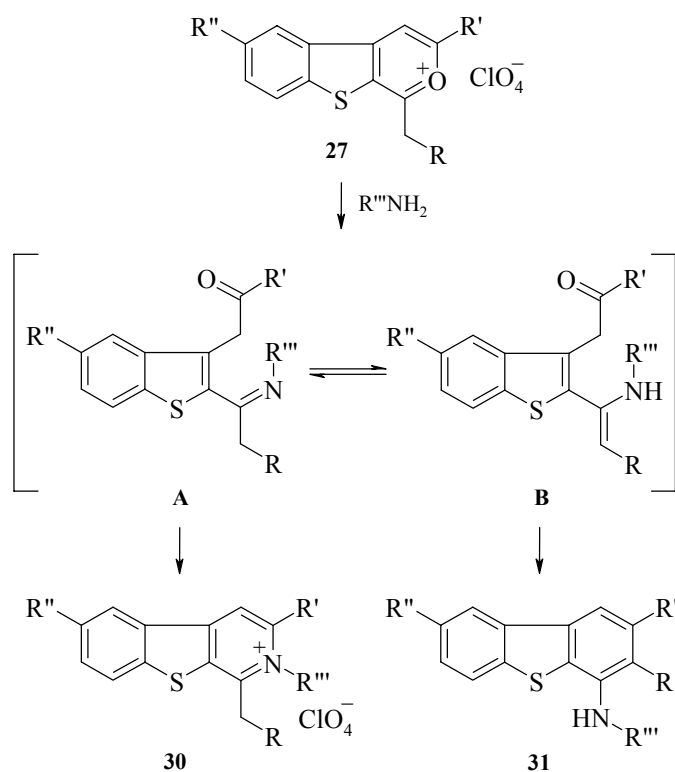


Этот метод был применен для синтеза тетра- и пентациклических 1-оксо-производных бензофуоро(тиено)[2,3-с]пиридинов **29** [61, 62].



Рециклизация солей бензотиено[2,3-*c*]пирилия первичными аминами приводит к пиридиновым солям **30**. На направление рециклизации влияет основность первичного амина. Так, при взаимодействии солей пирилия **27** с анилинами образуются пиридиновые соли **30**, тогда как рециклизация солей пирилия метиламином и моноэтаноламином ведет исключительно к 1-*R'''*-аминодibenзотиофенам **31**. Реакция с бензиламином и фурфуриламином приводит к смеси пиридиновых солей **30** и 1-*R'''*-аминодibenзотиофенов **31** [63] (схема 9).

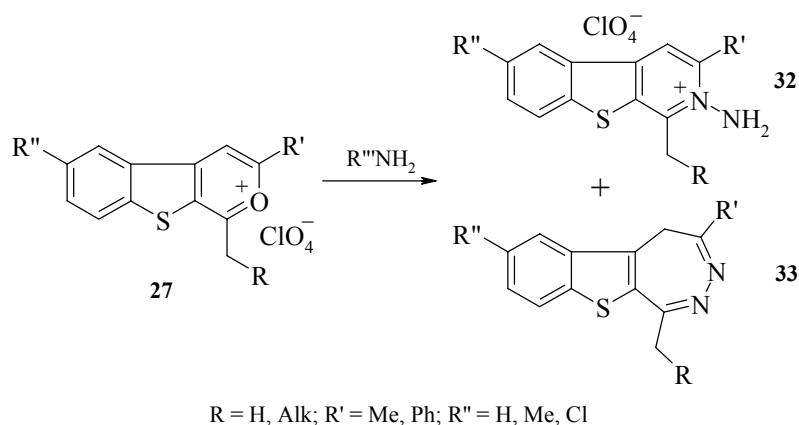
Схема 9



$\text{R} = \text{H}, \text{Me}; \text{R}' = \text{Me}, \text{Ph}; \text{R}'' = \text{H}, \text{Me}, \text{Cl}; \text{R}''' = \text{Me}, \text{Ar}, \text{Bn}, \text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

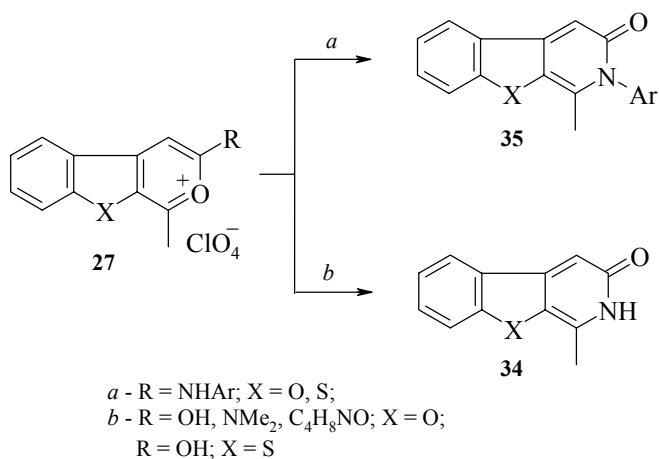
Гидразингидрат может реагировать с солями бензотиено[2,3-*c*]пирилия подобно первичным аминам, т.е. как мононуклеофил, давая *N*-амино-1,3-диалкилбензотиено[2,3-*c*]пиридины **32** и как бинуклеофил, образуя 5*H*-[2,3]бензотиено[2,3-*e*]дiazепины **33**. 1,3-Диалкилпроизводные бензотиено[2,3-*c*]пирилия образуют исключительно *N*-аминопроизводные **32**. Соли бензотиено[2,3-*c*]пирилия **27**, имеющие в положениях 1 или 3 фенильную группу, при реакции с гидразингидратом дают смеси соответствующих *N*-аминопроизводных пиридинов **32** и diaзепинов **33** [64] (схема 10).

Схема 10



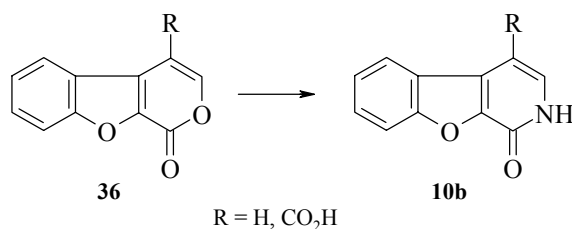
1-Метил-3(2*H*)бензофуоро(тиено)[2,3-*c*]пиридоны **34** и 1-метил-*N*-арил-3(2*H*)-бензофуоро(бензотиено)[2,3-*c*]пиридоны **35** с высокими выходами получают при кипячении соответственно перхлоратов 3-окси-(3-диметиламино, 3-морфолино)-бензофуоро[2,3-*c*]пирилия **27** с ацетатом аммония в уксусной кислоте и перхлоратов 1-метил-3-ариламинобензотиено[2,3-*c*]пирилия, (бензофуоро[2,3-*c*]пирилия) в уксусной кислоте в присутствии триэтиламина [65, 66] (схема 11).

Схема 11



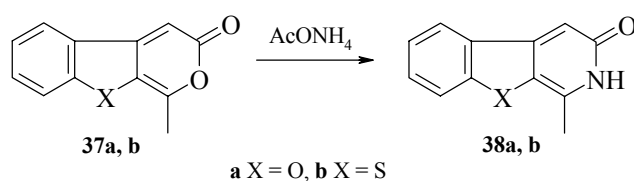
Сходно с пирилиевыми солями, пироны **36** переводятся в пиридоны **10b** кипячением в этанольном растворе аммиака с выходами 70–80% [67] (схема 12).

Схема 12



3-Оксопироны **37a, b** превращаются в 1-метил-3(2*H*)бензотиено(бензофуоро)-[2,3-*c*]пиридоны **38a, b** кипячением в уксусной кислоте с ацетатом аммония [65] (схема 13).

Схема 13



1.5 Другие методы

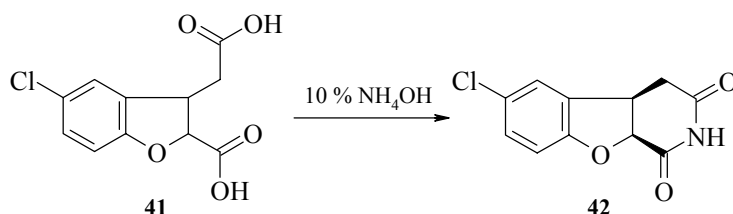
Нагреванием 2-карбокси-5-метоксибензо[*b*]фуран-3-уксусной кислоты **39** с реактивом Вильсмйера (ДМФА : POCl₃ = 6 : 1) получают пиридоны **40** (60%) [68] (схема 14).

Схема 14



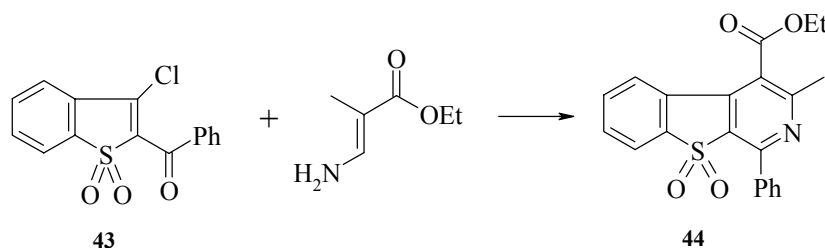
Дигидроаналог соединения **39** – кислота **41** – при кипячении в 10%-ном водном аммиаке дает *цис*-6-хлор-4*a*,9*a*-дигидробензофуоро[2,3-*c*]пиридин-1,3(2*H*,4*H*)-дион **42** [69] (схема 15).

Схема 15



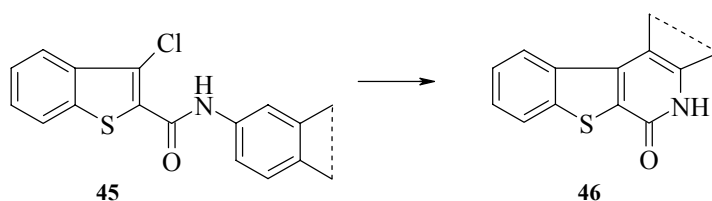
Конденсацией 2-бензоил-3-хлорбензо[*b*]тиофен-1,1-доксида **43** с этиловым эфиром аминокротоновой кислоты при кипячении в безводном ТГФ получают 4-карбоэтокси-2-метил-1-фенилбензотиено[2,3-*c*]пиридин-9,9-диоксид **44** с выходом 50% [70] (схема 16).

Схема 16



Для синтеза конденсированных бензотиено[2,3-*c*]пиридинов использовалась фотоциклизация арил(нафтил)амидов 3-хлорбензо[*b*]тиофен-2-карбоновой кислоты [71–74] (схема 17).

Схема 17



2. Химические свойства

2.1 Реакции электрофильного замещения

Несмотря на многообразие полезных свойств бензотиено[2,3-*c*]- и бензофууро[2,3-*c*]пиридинов их химическое поведение изучено явно недостаточно. Действительно, если для β -карболинов широко изучено электрофильное замещение в бензольной части молекулы [75], то в ряду бензотиено[2,3-*c*]- и бензофууро[2,3-*c*]-

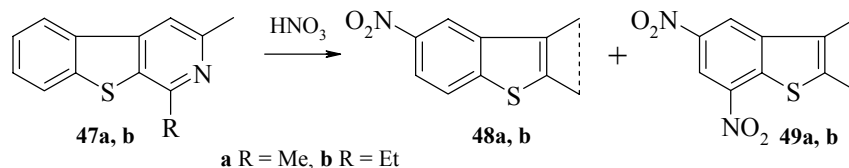
пиридинов до недавнего времени была известна только одна работа по нитрованию [76].

2.1.1 Нитрование

В нашей лаборатории изучены реакции электрофильного замещения для различных производных бензотиено[2,3-*c*]- и бензофуоро[2,3-*c*]пиридинов. Показано, что нитрование бензотиено[2,3-*c*]пиридинов **47** азотной кислотой приводит преимущественно к образованию их 6-нитропроизводных **48**, а использование смеси концентрированной серной и азотной кислот позволяет получить моонитропроизводные **48** и динитропроизводные **49** [77, 78].

Так, при нитровании 1,3-диметилбензотиено[2,3-*c*]пиридина **47a** 99% азотной кислотой при $-5-0^{\circ}\text{C}$ образуется смесь 1,3-диметил-6-нитробензотиено[2,3-*c*]пиридина **48a** (97%) и 1,3-диметил-6,8-динитробензотиено[2,3-*c*]пиридина **49a** (3%). Нитрование пиридина **47a** (85%) азотной кислотой при комнатной температуре приводит только к 6-нитропроизводному **48a** (выход 89%). Дальнейшее уменьшение концентрации азотной кислоты сказывается на выходе **48a** при сохранении селективности, а 56% азотная кислота не нитрует пиридин **47a**. Нитрование соединения **47a** смесью концентрированной серной и 99% азотной кислот при температуре $0-5^{\circ}\text{C}$ приводит к продуктам **48a** и **49a** в соотношении (%) 55 : 45. Аналогично ведет себя в этих условиях и 1-этил-3-метилбензотиено[2,3-*c*]пиридин **47b** [77] (схема 18).

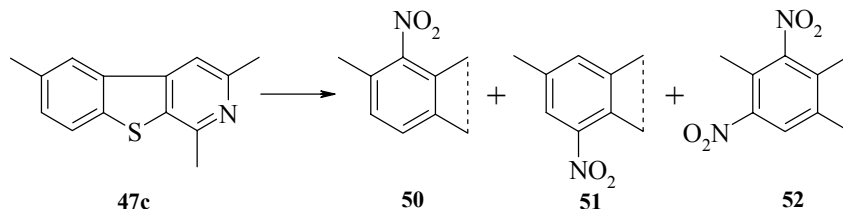
Схема 18

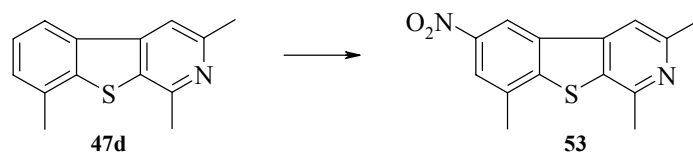


Когда традиционные положения замещения 6 и 8 блокированы заместителями (метил, хлор), то происходит замещение остальных атомов.

Так при нитровании 1,3,6-триметилбензотиено[2,3-*c*]пиридина **47c** преимущественно образуется 1,3,6-триметил-5-нитробензотиено[2,3-*c*]пиридин **50** (88%) с примесями 8-нитропроизводного **51** (8%) и 5,7-динитропроизводного **52** (4%). Нитрование 1,3,8-триметилбензотиено[2,3-*c*]пиридина **47d** ведет к 1,3,8-триметил-6-нитробензотиено[2,3-*c*]пиридину **53** (выход 73%) [77] (схема 19).

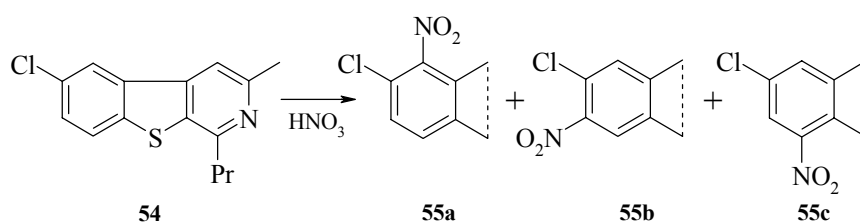
Схема 19





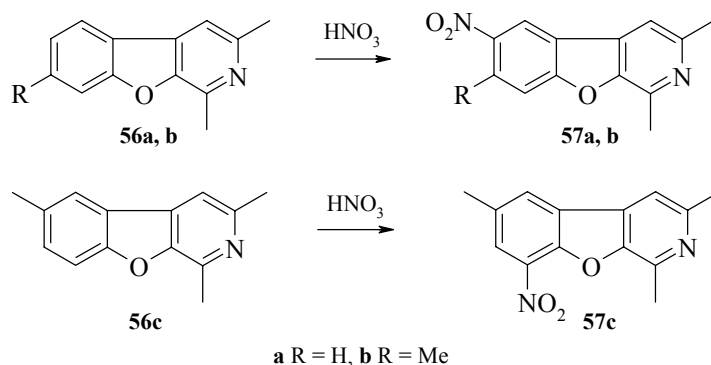
При нитровании 1-пропил-3-метил-6-хлорбензотиено[2,3-с]пиридина **54** наблюдается иное распределение изомеров по сравнению с описанным выше нитрованием 1,3,6-триметилбензотиено[2,3-с]пиридина **47с**. В этом случае выделены все три возможных продукта монозамещения по положениям 5, 7 и 8 – **55а–с**. Нитрование пиридина **54** удовлетворительно протекает только при нагревании реакционной смеси до 80°C [77] (схема 20).

Схема 20



Нитрование бензофуоро[2,3-с]пиридинов **56а, б** проводили в тех же условиях, что и бензотиено[2,3-с]пиридинов. При нитровании 1,3-диметилбензофуоро[2,3-с]пиридина **56а** образуется только 6-нитропроизводное **57а**. Аналогично себя ведет и 1,3,7-триметилбензофуоро[2,3-с]пиридин **57б**. Если положение 6 блокировано метильной группой, как в случае 1,3,6-триметилбензофуоро[2,3-с]пиридина **56с**, то образуется продукт замещения по положению 8 **57с** [79] (схема 21).

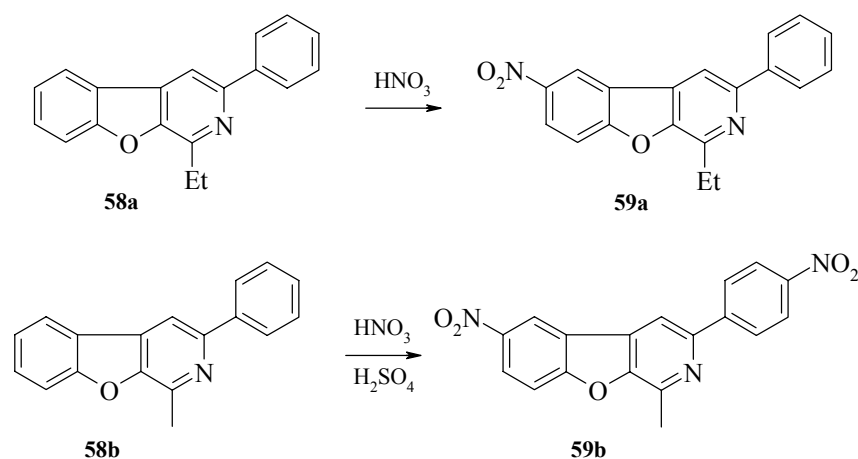
Схема 21



При нитровании 1-метил(этил)-3-фенилбензофуоро[2,3-с]пиридинов **58а, б** замещение может направляться как в аннелированное бензольное кольцо, так и в

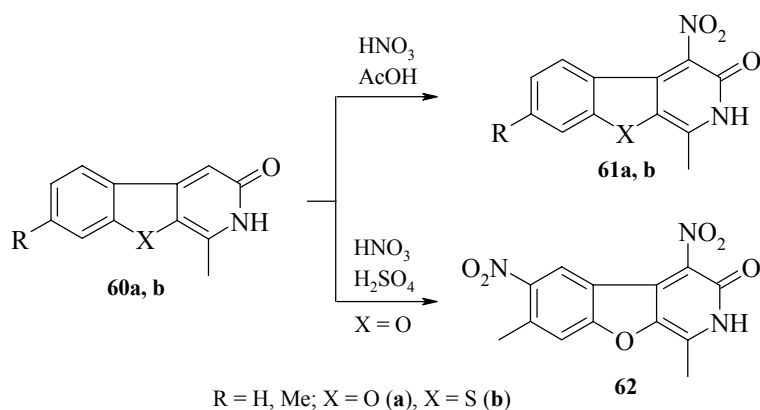
3-фенильный заместитель. Действительно, при обработке соединения **58a** 99% азотной кислотой при 18–20°C образуется 6-нитропроизводное **59a**, тогда как нитрование соединения **58b** смесью концентрированной серной и 99% азотной кислот ведет к динитропроизводному **59b**, причем вторая нитрогруппа вступает в *para*-положение 3-фенильного заместителя [79] (схема 22).

Схема 22



Нитрование 1,7-диметилбензофуоро[2,3-*c*]пиридин-3(2*H*)-она **60a** и 1-метил-бензотиено[2,3-*c*]пиридин-3(2*H*)-она **60b** 85% азотной кислотой в среде уксусной кислоты при 10–15°C ведет к 4-нитропроизводным **61a, b**. В более жестких условиях – при нитровании смесью концентрированной серной и 99% азотной кислот образуется 4,6-динитропроизводное **62** [77, 80] (схема 23).

Схема 23

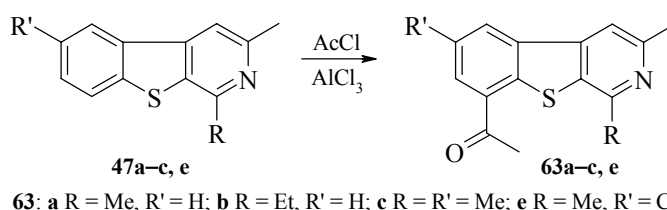


2.1.2 Ацилирование

Ацетилирование и бензоилирование бензотиено[2,3-с]пиридинов проводилось путем нагревания смеси соответствующего пиридинового основания (или его гидрохлорида) с двукратным избытком хлористого алюминия и ацилирующего агента при температуре 100–110°C [81].

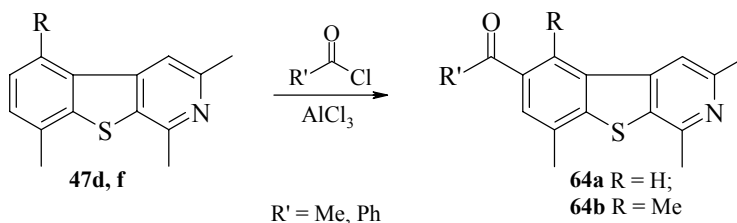
Установлено, что ацилирование 1-алкил-3-метилбензотиено[2,3-с]пиридинов **47a–c, e** ацетилхлоридом приводит к образованию исключительно 8-ацетилпроизводных **63a–c, e** (схема 24).

Схема 24



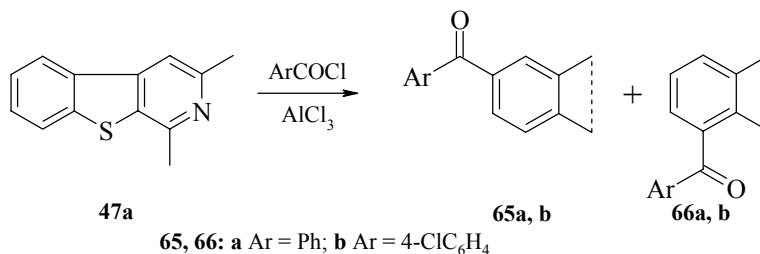
Если положение 8 блокировано метильной группой, как в 1,3,8-триметилбензотиено[2,3-с]пиридине **47d** или 1,3,5,8-тетраметилбензотиено[2,3-с]пиридине **47f**, то образуются продукты ацилирования по положению 6 **64a, b** (схема 25).

Схема 25



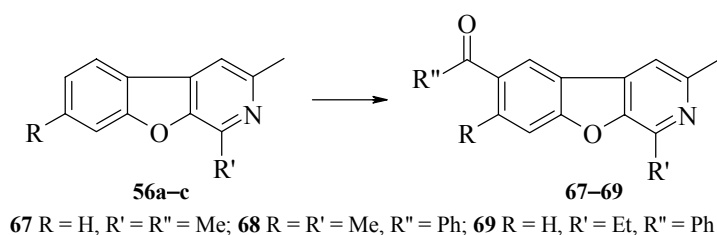
Иное распределение изомеров наблюдается при бензоилировании пиридина **47a** бензоилхлоридом и 4-хлорбензоилхлоридом. В этом случае были выделены два продукта замещения – по положениям 6 и 8, причем преимущественно образуются C₍₆₎-производные **61** [81]. Соотношение изомеров **65a** : **66a** (Ar = Ph) и **65b** : **66b** Ar = 4-ClC₆H₄ в % соответственно 81 : 19 и 63 : 37 (схема 26).

Схема 26



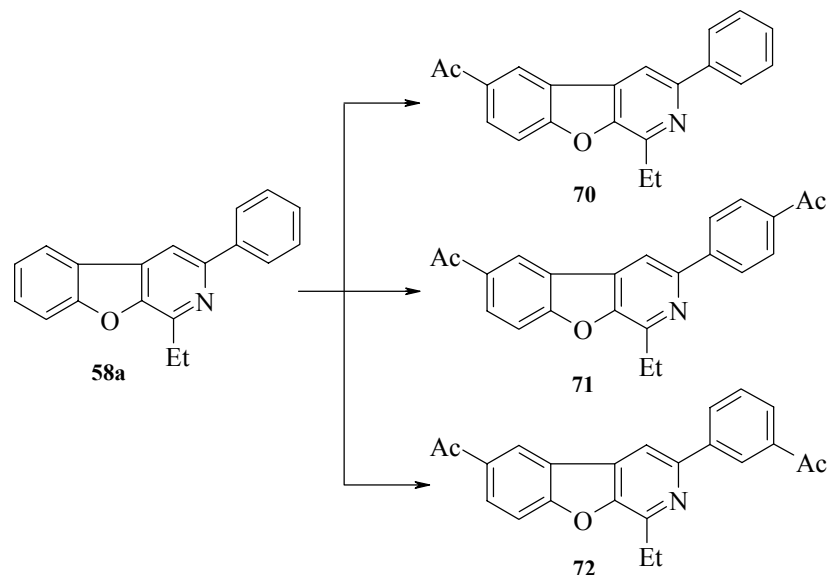
Ацелирование и бензоилирование бензофуоро[2,3-*c*]пиридинов **56a–c** проводили путем нагревания соответствующего пиридинового основания или его гидрохлорида с двукратным избытком хлористого алюминия и ацилирующего агента при 130–135°C без растворителя. Увеличение температуры реакции по сравнению с использованной при ацилировании бензотиено[2,3-*c*]пиридинов необходимо для получения приемлемых выходов ацилпроизводных, так как при температуре 100–110°C выходы не превышают 30%. Установлено, что и ацелирование и бензоилирование приводят к соответствующим 6-ацилбензофуоро[2,3-*c*]пиридинам **67–69** [79] (схема 27).

Схема 27



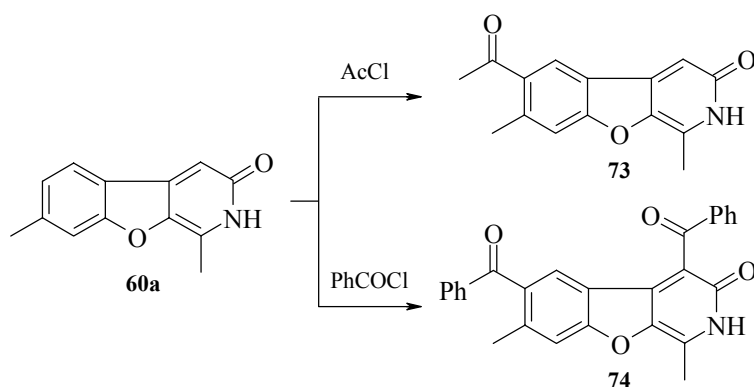
Ацилирование 1-этил-3-фенилбензофуоро[2,3-*c*]пиридина **58a** хлористым ацетилом ведет к трем продуктам замещения, основным из которых является 6-ацетилзамещенное **70**. Другие два вещества представляют собой диацетильные производные, где одна ацетильная группа находится в положении 6 аннелированного бензольного кольца, а вторая — в *пара*-положении 3-фенильного заместителя (соединение **71**) или в *мета*-положении (соединение **72**) (схема 28).

Схема 28



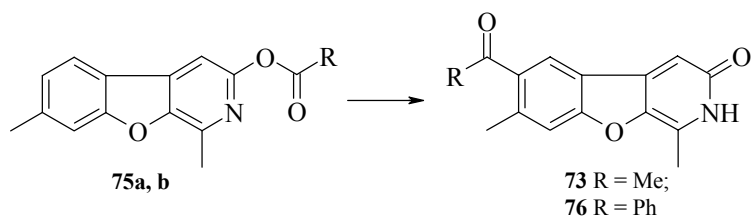
Ацилирование 1,7-диметил-3(2*H*)бензофуоро[2,3-*c*]пиридоном **60a** хлористым ацетилом в присутствии AlCl_3 при температуре 130–135°C приводит к единственному продукту – 6-ацетилпроизводному **73**. При бензоилировании соединения **60a** был выделен продукт **74**, содержащий две бензоильные группы в положениях 4 и 6. Дибензоильное производное **74** образуется как при эквимольном соотношении реагентов, так и при использовании трехкратного избытка ацилирующего агента [80] (схема 29).

Схема 29



С целью получения 4-ацетил(бензоил)-производных 1,7-диметил-3(2*H*)-бензофуоро[2,3-*c*]пиридонов была проведена перегруппировка Фриса 3-ацетокси(бензоилокси)пиридинов **75a, b**. Однако, вместо ожидаемых продуктов были получены 6-ацетилпиридон **73** с выходом 64% и исходный пиридон **60a**. Аналогичный результат был получен и в случае 3-бензоилоксипиридина **75b** – выход 6-бензоильного производного **76** составил 85% [80] (схема 30).

Схема 30



Обращает внимание существенное различие в направлении замещения при нитровании и ацилировании бензотиено[2,3-*c*]пиридинов, а также более селективный характер электрофильного замещения в бензофуоро[2,3-*c*]пиридинах по сравнению с бензотиено[2,3-*c*]пиридинами. Эти различия объяснимы с позиции теории "мягких и жестких кислот и оснований" [80].

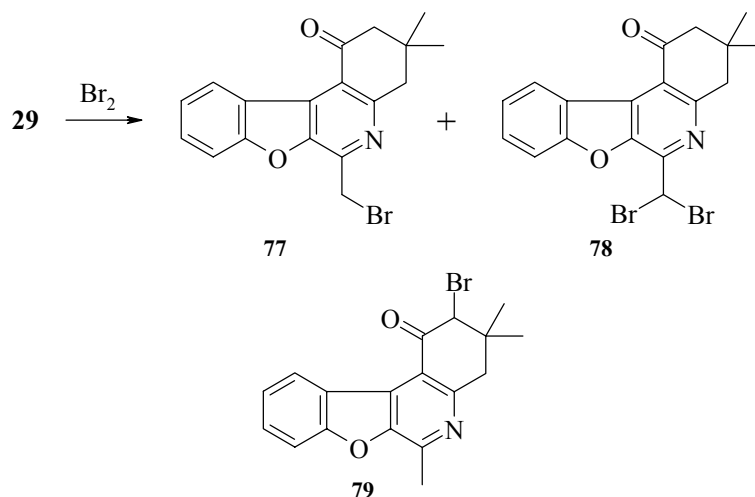
Для определения направления электрофильного замещения в бензотиено- и бензофуоро[2,3-*c*]пиридинах использованы различные методы ЯМР, включая ядер-

ный эффект Оверхаузера, методики 2M COSY и HOMO 2DJ, а также химические методы, основанные на различной реакционной способности изомерных продуктов [82].

2.1.3 Бромирование

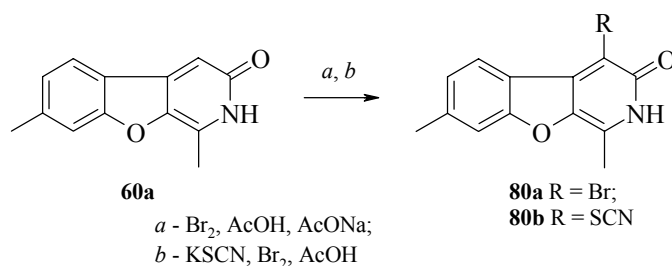
Бромирование 1,3-незамещенных бензотиено- и бензофуоро[2,3-с]пиридинов не изучено. При действии одного эквивалента брома в уксусной кислоте на 1-оксо-3,3,6-триметил-1,2,3,4-тетрагидробензофуоро[2,3-с]хинолин **29** выделена смесь продуктов бромирования по 6-метильной группе – монобромметилзамещенное **77** и дибромметилзамещенное **78**. Комплекс диметилацетамид – бром не затрагивает метильные группы пиридинового кольца, что позволило использовать этот реагент для синтеза 2-бром-1-оксо-3,3,6-триметил-1,2,3,4-тетрагидробензофуоро[2,3-с]хинолина **79** [78] (схема 31).

Схема 31



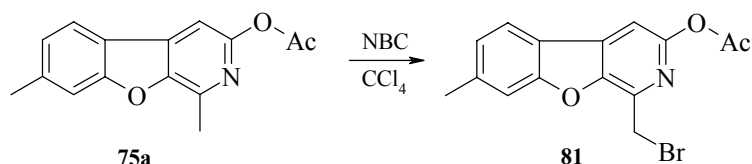
Бромирование и роданирование пиридоны **60a** приводит к 4-бром(родан) производному **80a, b** [80] (схема 32).

Схема 32



Бромирование 1,7-диметил-3-ацетоксибензофуоро[2,3-с]пиридина **75a**, N-бром-сукцинимидом проходит избирательно по 1-метильной группе, давая с выходом 79% 1-бромметилпиридин **81** [80] (схема 33).

Схема 33



3. Биологическая активность бензофуоро[2,3-с]пиридинов и бензотиено[2,3-с]-пиридинов

Производные бензотиено- и бензофуоро[2,3-с]пиридинов обладают широким спектром биологического действия. Среди них найдены анальгетики [2], транквилизаторы и антидепрессанты [3–8], α_2 -блокаторы [9–12], вещества подавляющие аппетит [13, 14]. Анализ патентных данных показывает, что для большинства производных бензотиено- и бензофуоро[2,3-с]пиридинов характерно выраженное психотропное действие [3–8, 11, 28–31, 42, 83–87].

Исследование биологических свойств синтезированных нами бензотиено[2,3-с]пиридинов и бензофуоро[2,3-с]пиридинов общих формул **28**, **29** проводили на кафедре фармакологии Донецкого медицинского университета. Установлено, что производные бензотиено[2,3-с]пиридинов обладают спектром действия, совпадающим со спектром действия нейролептиков [88, 89]. Производные бензофуоро[2,3-с]пиридинов в условиях метода экспериментальной конфликтной ситуации обнаруживают ярко выраженное противотревожное действие. Сравнение анксиолитической активности соединений **28** и **29** выявило влияние оксогруппы на формирование анксиолитической активности [61]. Соединения, в которых она отсутствует, не обнаруживают анксиолитической активности в дозах до 10 мг/кг.

Широкий спектр биологической активности бензотиено[2,3-с]- и бензофуоро[2,3-с]пиридинов, а также непрекращающиеся публикации, посвященные исследованиям биологических свойств этих соединений, свидетельствуют о перспективности поиска лекарственных препаратов в их ряду.

Литература

1. Campaigne E.E., Knapp D.R., Neiss E., Bosin T.R., *Adv. Drug Res.* **1970** 5 1.
2. Bowersox S.S., Singh T., Wang Y.-X., PCT Int. Appl. WO 9 827 984; *Chem. Abstr.* **1998** 129 100057z.
3. Kawakubo H., Nagatani T., Ueki S., PCT Int. Appl. WO 9 321 189; *Chem. Abstr.* **1994** 121 9382a.

4. Kawakubo H., Hase T., Ueki S., Jpn. Patent 5 163 278; *Chem. Abstr.* **1994** 120 270355b.
5. Kawakubo H., Jpn. Patent 7 109 281; *Chem. Abstr.* **1995** 123 285988w.
6. Kawakubo H., Nagatani T., Ueki S., PCT Int. Appl. WO 9 413 679; *Chem. Abstr.* **1995** 123 340082y.
7. Kenis L.E.J., Bischoff F.P., Mertens C.J., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000** 10 (1) 71.
8. Takada S., Fukui K.S., Sasatani T., Jpn. Patent 10 298 180; *Chem. Abstr.* **1999** 130 38288r.
9. Kenis L.E.J., Keybus F.J.E., Mertens C.J., PCT Int. Appl. WO 0 020 421; *Chem. Abstr.* **2000** 132 265187s.
10. Grunewald C.L., Caldwell T.M., Dahanukar V.H., *et al.*, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999** 9 (3) 481.
11. Baldwin J.J., Vacca J.P., Huff J.R., *et al.*, Eur. Patent 259 092; *Chem. Abstr.* **1988** 109 110430s.
12. Volante R.P., Desmond R., Shinkai I., Eur. Patent 251 713; *Chem. Abstr.* **1988** 109 6495f.
13. Kawakubo H., Kawasaki M., Jpn. Patent 7 145 054; *Chem. Abstr.* **1995** 123 208784z.
14. Bosin T., Bitner R.S., Gadbois T.M., *et al.*, PCT Int. Appl. WO 8 912 477; *Chem. Abstr.* **1990** 113 59150d.
15. Herz W., *J. Am. Chem. Soc.* **1950** 72 (11) 4999.
16. Huff J.R., Vacca J.P., Baldwin J.J., Eur. Patent 154 142; *Chem. Abstr.* **1986** 104 148446q.
17. Baldwin J.J., Huff J.R., Vacca J.P., *et al.*, Eur. Patent 204 254; *Chem. Abstr.* **1987** 106 76431n.
18. Huff J.R., Baldwin J.J., Vacca J.P., *et al.*, Eur. Patent 214 556; *Chem. Abstr.* **1987** 107 23254c.
19. Baldwin J.J., Huff J.R., Vacca J.P., *et al.*, US Patent 4 710 504; *Chem. Abstr.* **1988** 109 73354x.
20. Kawakubo H., Hase T., Jpn. Patent 61 236 779; *Chem. Abstr.* **1987** 106 67284w.
21. Clarke K., Hughes C.G., Humphries A.J., Scrowston R.M., *J. Chem. Soc. C* **1970** (8) 1013.
22. (a) Huff J.R., Vacca J.P., Baldwin J.J., US Patent 4 690 928; *Chem. Abstr.* **1988** 109 23864p; (b) Pendelton R.G., Eur. Patent 216 247; *Chem. Abstr.* **1987** 107 70814v.
23. Martin-Smith M., Reid S.T., *J. Chem. Soc. C* **1967** (19) 1897.
24. Campaigne E., Homfeld E., Mais D.E., *J. Heterocycl. Chem.* **1978** 15 1351.
25. Ruffin L.D., Bowlus S.B., *J. Heterocycl. Chem.* **1983** 20 461.
26. Shafiee A., Mohammadpour-Toiserkani M., *J. Heterocycl. Chem.* **1979** 16 653.
27. Wolf G., Zymalkowski F., *Arch. Farm.* **1976** 309 (4) 279.
28. Suh J.T., US Patent 3 651 068; *Chem. Abstr.* **1972** 77 34480m.
29. Suh J.T., SA Patent 6 801 235; *Chem. Abstr.* **1970** 72 90427h.
30. Suh J.T., US Patent 3 767 659; *Chem. Abstr.* **1974** 80 27233s.
31. Suh J.T., US Patent 3 520 895; *Chem. Abstr.* **1970** 73 130980n.
32. Suh J.T., US Patent 3 626 068; *Chem. Abstr.* **1972** 76 46185m.
33. Bosin T.R., Maickel R.P., Dinner A., Campaigne E., *J. Heterocycl. Chem.* **1972** 9 1265.

34. Volante R.P., Desmond R., Shinkai I., Eur. Patent 251 713; *Chem. Abstr.* **1988** 109 6495f.
35. Jaeggi K., Renner U., Ger. Offen. 1 945 161; *Chem. Abstr.* **1970** 72 121352m.
36. Fr. Patent 1 339 382; *Chem. Abstr.* **1964** 60 2932a.
37. Kyburz E., Pletscher A., Staebler H., *et al.*, *Arzneim.-Forsch.* **1963** 13 (9) 819.
38. Brossi A., Kyburz E., Belg. Patent 624 518; *Chem. Abstr.* **1964** 60 2932.
39. Nakasaki M., *J. Chem. Soc., Pure Chem. Sect.* **1953** 74 403.
40. Kotake H., Sakan T., *J. Inst. Polytech. Osaka City Univ. C* **1951** 2 (1) 25.
41. Suh J.T., Ger. Offen. 2 000 775; *Chem. Abstr.* **1970** 73 120599f.
42. Chapman N.B., Hughes C.G., Scrowston R.M., *J. Chem. Soc. C* **1970** (16) 2269.
43. Fournier C., Boyer F., *C. R. Acad. Sc., Ser. C* **1970** 270 (13) 1179.
44. Ueki S., Kawakubo H., Okazaki K., Nagatani T., PCT Int. Appl. WO 8 802 751; *Chem. Abstr.* **1988** 108 149508y.
45. Bottcher H., Hausberg H.H., Seyfried C., Mink K.O., Eur. Patent 206 225; *Chem. Abstr.* **1987** 106 119964b.
46. Bosin T., Bitner R.S., Gadbois T.M., *et al.*, Adriaenssen P.I. WO 8 912 477; *Chem. Abstr.* **1990** 113 59150d.
47. Campaigne E., Homfeld E., *J. Heterocycl. Chem.* **1979** 16 1321.
48. Suh J.T., Ger. Offen. 2 000 775; *Chem. Abstr.* **1970** 73 120599f.
49. Suh J.T., SA Patent 6 908 358; *Chem. Abstr.* **1972** 77 48433k.
50. Herz W., Tsai L., *J. Am. Chem. Soc.* **1953** 75 (20) 5122.
51. Frehel D., Maffrand J.P., Fr. Patent 2 400 518; *Chem. Abstr.* **1979** 91 175318r.
52. Boigegrain R., Maffrand J.P., Fr. Patent 2 414 048; *Chem. Abstr.* **1980** 92 110987j.
53. Brenner L.M., US Patent 4 282 227; *Chem. Abstr.* **1981** 95 187224c.
54. Schneider C., Weber K.-H., Langbein A., *et al.*, US Patent 4 322 423; *Chem. Abstr.* **1982** 97 23769z.
55. Stoll W.A.W., Marcelis A.T.M., Koetsier A., van der Plas H.C., *Tetrahedron* **1989** 45 (20) 6511.
56. Haider N., van der Plas H.C., *Tetrahedron* **1990** 46 (10) 3641.
57. Tahri A., Borqgraeve W.D., Buysens K., *et al.*, *Tetrahedron* **1999** 55 (51) 14675.
58. Дуленко В.И., Толкунов С.В., Алексеев Н.Н., *ХГС* **1981** (10) 1351.
59. Дуленко В.И., Толкунов С.В., *ХГС* **1987** (7) 889.
60. Толкунов С.В., *ХГС* **1998** (10) 1335.
61. Толкунов С.В., Хижан А.И., Симонова С.И. и др., *ХГС* **1994** (3) 321.
62. Толкунов С.В., в сб. *Структура органических соединений и механизмы реакций*, Донецк, 1998, с. 106.
63. Tolkunov S.V., Kryuchkov M.A., Tolkunov V.S., Dulenko V.I., *Proc. Int. Conf. "Reaction Mechanisms and Organic Intermediates"*, S. Petersburg (Russia), 2001, p. 212.
64. Толкунов С.В., Суйков С.Ю., Зубрицкий М.Ю., Дуленко В.И., *ХГС* **1998** (8) 1137.
65. Толкунов С.В., Толкунов В.С., Дуленко В.И., в сб. *Структура органических соединений и механизмы реакций*, Донецк, 1999, с. 37.
66. Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Земская Е.А., *ХГС* **1991** (11) 1152.
67. Chatterjea J.N., Sahari R.P., Swaroopa B.B., *et al.*, *Chem. Ber.* **1980** 113 (11) 3656.
68. Waykole P., Uscaonkar R.N., *Indian J. Chem., Sect. B* **1984** 23 (5) 478.
69. Witiak D.T., Loh W., Feller D.R., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1979** 22 (6) 699.

70. Reid W., Mavunkal J.B., *Chem. Ber.* **1978** 111 (4) 1521.
71. Castle S.L., Buckhaults P.J., Baldwin L.J., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1987** 24 1103.
72. Kudo H., Takahashi K., Castle R.N., *J. Heterocycl. Chem.* **1987** 24 1009.
73. McKenney J.D., Castle Jr., Castle R.N., *J. Heterocycl. Chem.* **1987** 24 1525.
74. Stuart J.G., Khora S., McKenney J.D., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1987** 24 1589.
75. Дуленко В.И., Комиссаров И.В., Долженко А.Т., Николюкин Ю.А., *β-Карболины. Химия и нейробиология*, Киев: Наукова думка, 1992.
76. Cocer J.D., Gregory G.I., Ger. Offen. 2 022 024; *Chem. Abstr.* **1971** 74 141731d.
77. Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Дуленко В.И., *ХГС* **1993** (5) 706.
78. Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Хижан А.И. и др., *ХГС* **1995** (8) 1124.
79. Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Дуленко В.И., Лящук С.Н., *ХГС* **1995** (5) 694.
80. Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Суйков С.Ю. и др., *ХГС* **1996** (4) 534.
81. Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Лящук С.Н., Дуленко В.И., *ХГС* **1994** (5) 701.
82. Толкунов С.В., Кальницкий М.Н., Дуленко В.И., *ХГС* **1997** (9) 1199.
83. Kawakubo H., Okazaki K., Nagatani T., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1990** 33 (11) 3110.
84. Kawakubo H., Takagi S., Yamaura Y., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1993** 36 (23) 3526.
85. Bosin T.R., Campaigne E.E., *Adv. Drug Res.* **1977** 11 191.
86. Kubo K., Ueno Y., Jpn. Patent 04 154 785; *Chem. Abstr.* **1992** 117 212480r.
87. Ueki S., Kawakubo H., Okazaki K., Nagatan T., US Patent 5 126 948; *Chem. Abstr.* **1992** 117 212482t.
88. Дуленко В.И., Толкунов С.В., Богза С.Л., Кибальный А.В., *Материалы научной сессии Отделения химии НАН Украины*, Харьков, 1998, с. 91.
89. Алексеев Н.Н., Толкунов С.В., Комиссаров И.В. и др., А. с. СССР 770 056, *Бюлл. изобрет.* **1985** (12) 25.

Азотистые производные ароматических альдегидов и енамины в синтезе гетероциклических соединений

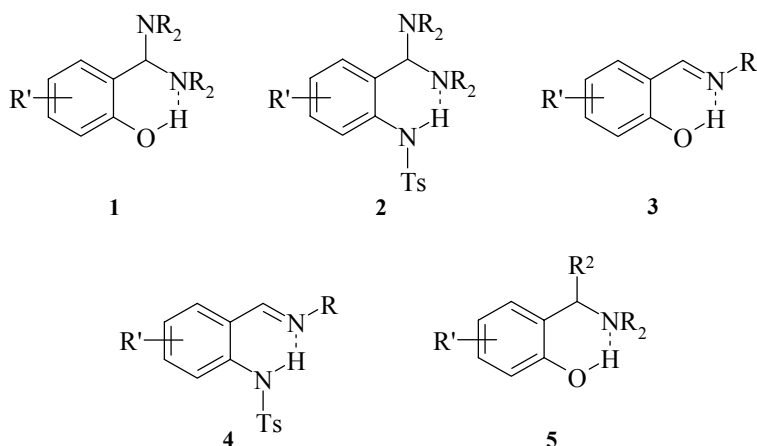
Ухин Л.Ю.

НИИ физической и органической химии
Ростовского государственного университета
344090, Ростов-на-Дону, пр. Стачки, 194/2

1. Структура азотистых производных ароматических альдегидов с протоноподвижными *орто*-группировками

Все эти соединения объединяет один общий признак – внутримолекулярная водородная связь (ВВС). Именно наличие ВВС позволяет понять и объяснить с единых позиций многие их превращения.

Аминали ароматических *о*-гидроксиальдегидов **1** и *о*-тозиламинобензальдегидов **2**, их азометины **3**, **4** и замещенные основания Манниха **5** содержат шестичленные циклы ВВС [1–4], которые можно рассматривать как промежуточную стадию переноса протона [5].

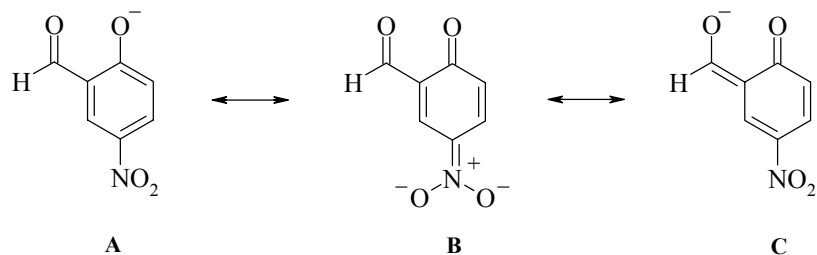


Полный перенос протона для аминалей **1** [6] и оснований Манниха **5** [3] в полярных органических растворителях сопровождается обратимой диссоциацией на амин и *о*-хинонметид. Последний может затем вступать в различные реакции циклоприсоединения.

Чрезвычайная легкость, с которой протекают реакции циклоприсоединения между гетеродиенами и енаминами, была впервые продемонстрирована в работе [7].

5-Нитросалициловый альдегид образует аминаль только с морфолином ($pK_a = 8.33$) [2]. Более основные алифатические амины ($pK_a \sim 11$) депротонируют альдегид, образуя феноляты [8]. В структуру аниона таких фенолятов, наряду с

канонической формой **A**, существенный вклад вносят хиноидные резонансные формы **B** и **C**.



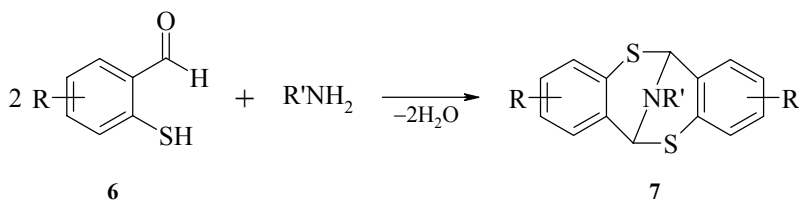
Этим можно объяснить способность таких фенолятов вступать в реакции циклоприсоединения. В фенолят превращается и 3-нитро-5-хлорсалициловый альдегид при действии 3,5-диметилморфолина [9].

Уникальную особенность проявил морфолиналь 5-нитро-2-тозиламинобензальдегида. Он образует необычный кристаллический комплекс с четыреххлористым углеродом, в котором один из атомов хлора CCl_4 связан с кислородом нитрогруппы [10].

2. Синтез производных азабицикло[3,3,1]нонана с гетероатомами в цикле

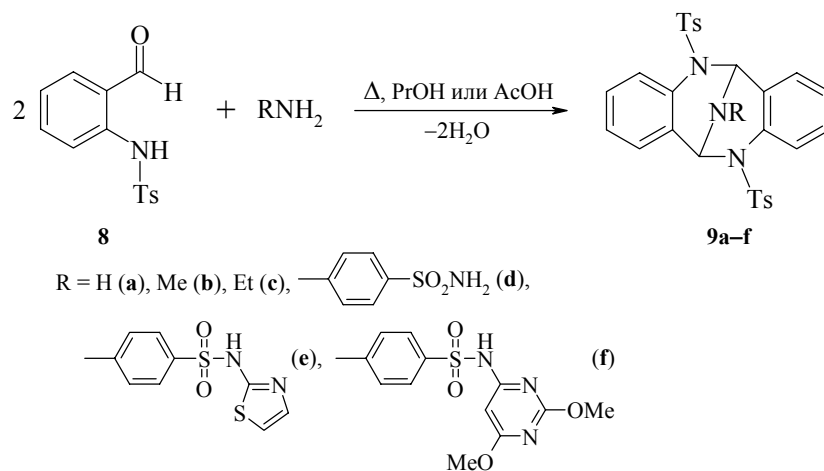
Ароматические *o*-меркаптоальдегиды **6** проявляют чрезвычайно высокую склонность к образованию бициклических структур в реакциях с первичными аминами. При смешении эфирных растворов реагентов наблюдается яркое окрашивание, и выделяются плохо растворимые N-замещенные 6,12-иминодibenzo[*b,f*][1,5]дитиоцины **7** [11, 12] (схема 1).

Схема 1



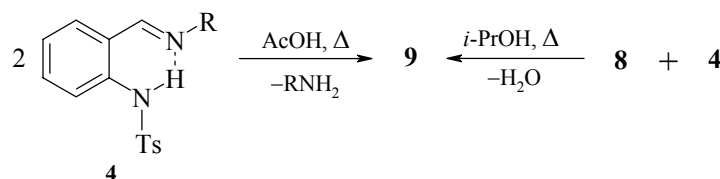
Диазааналоги этих соединений – 5,12-дитозил-6,12-эпимино-6*H*,12*H*-дibenzo[*b,f*][1,5]диазоцины **9a–f** – были впервые получены при продолжительном кипячении *o*-тозиламинобензальдегида **8** с ацетатом аммония **9a** или первичными аминами **9b–f** в PrOH или HOAc [13, 14] (схема 2).

Схема 2



Диазоцины **9** образуются и при кипячении азометинов *o*-тозиламинобензальдегида **4**, а также при конденсации альдегида **8** с предварительно полученными из него азометинами **4** [13] (схема 3).

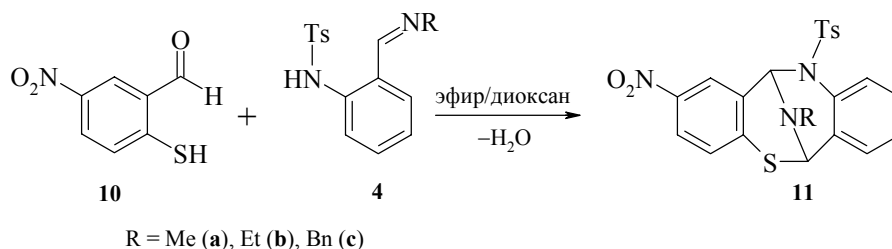
Схема 3



Последняя реакция указывает на возможность проведения смешанных конденсаций такого рода.

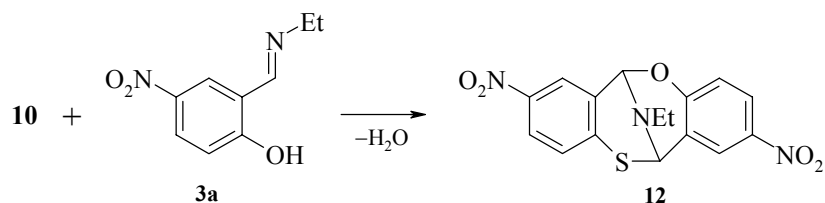
Было найдено [15, 16], что 2-меркапто-5-нитробензальдегид **10** реагирует с азометинами **4** при комнатной температуре, давая с высокими выходами N-замещенные 6,12-иминодибензо[*b,f*][1,5]тиазоцины **11** (схема 4).

Схема 4



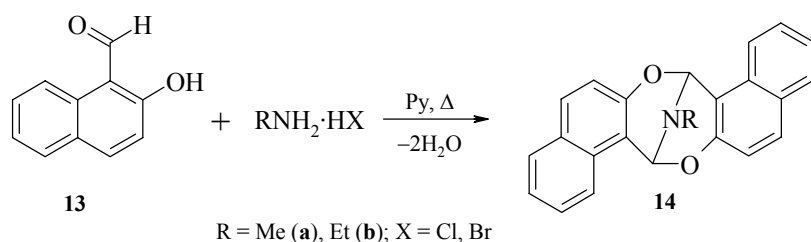
Из азометинов *o*-гидроксиальдегидов к конденсациям с **10** в мягких условиях, приводящим к N-замещенным 6,12-иминодибензо[*b,f*][1,5]оксатиоцинам **12**, оказались способными только производные 5-нитросалицилового альдегида [16] (схема 5).

Схема 5



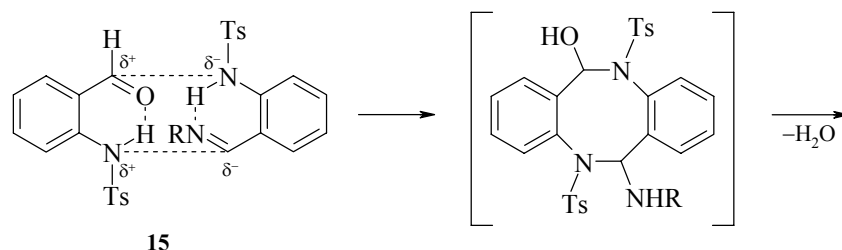
Конденсацией 2-гидрокси-1-нафталальдегида **13** с солями первичных аминов в пиридине были получены с выходами 10–20% 7,15-эпимино-7*H*,15*H*-динафто-[2,1-*b,f*][1,5]диоксоцины **14** [17] (схема 6).

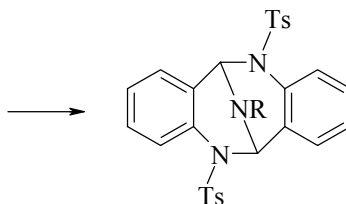
Схема 6



Попытки провести конденсации *o*-тозиламинобензальдегида с азометинами ароматических альдегидов, не имеющих протоноподвижных *орто*-группировок, окончились неудачей, что подчеркивает решающую роль ВВС в протекании подобных реакций. Активируя реакционные центры обеих молекул, они способствуют удобной для дальнейшего взаимодействия ориентации, которую можно представить как "сэндвич", образованный двумя биполярными циклическими структурами с ВВС **15** [16] (схема 7).

Схема 7

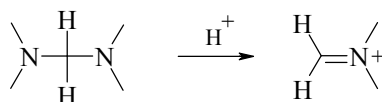




3. Реакции аминалей ароматических альдегидов с терминальными ацетиленами

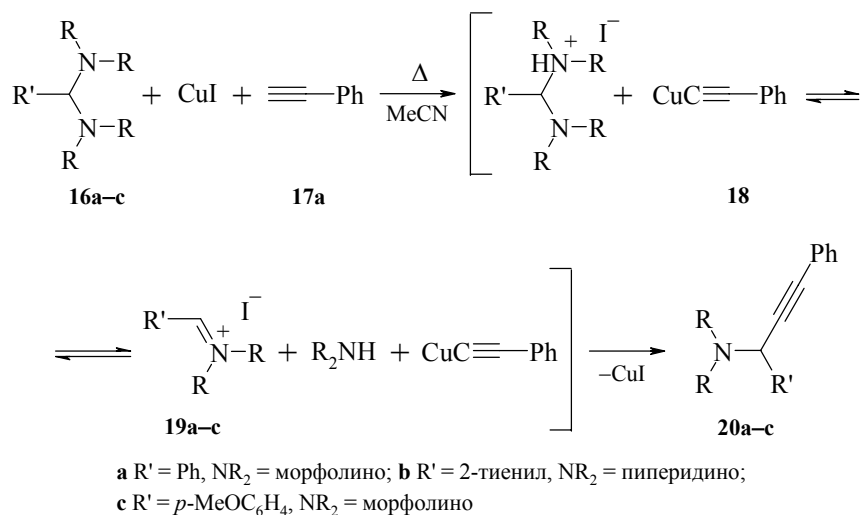
Аминали рассматриваются как предшественники иминиевых ионов – активных интермедиатов реакции Манниха [18] (схема 8).

Схема 8



Легко получаемые в кристаллическом виде аминали ароматических альдегидов **16** [19a] и арилацетилены **17** оказались прекрасными исходными соединениями для синтеза 1,3-замещенных пропаргиламинов **20** [20] (схема 9).

Схема 9



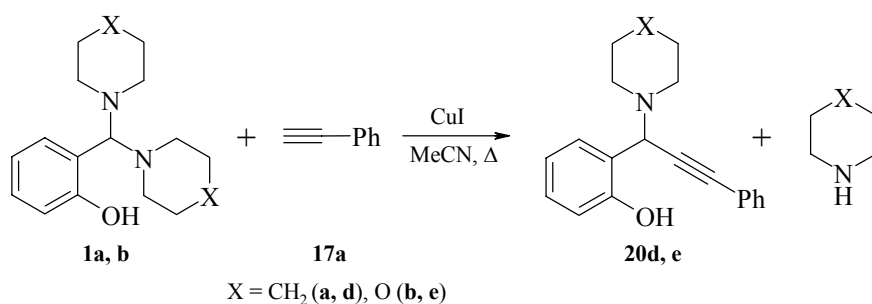
Предполагается, что аминаль **16**, связывая HI, вызывает образование фенилацетиленида меди **18** и переходит при этом в иминиевую соль **19**, которая вступает

в реакцию аминотилирования с фенилацетиленидом меди. Использование в этих реакциях аминалей ароматических *o*-гидроксиальдегидов с протоноподвижными *o*-группировками позволило разработать методы синтеза гетероциклов различных классов.

a. Синтез производных 3-амино-2-метилден-3H-бензофурана

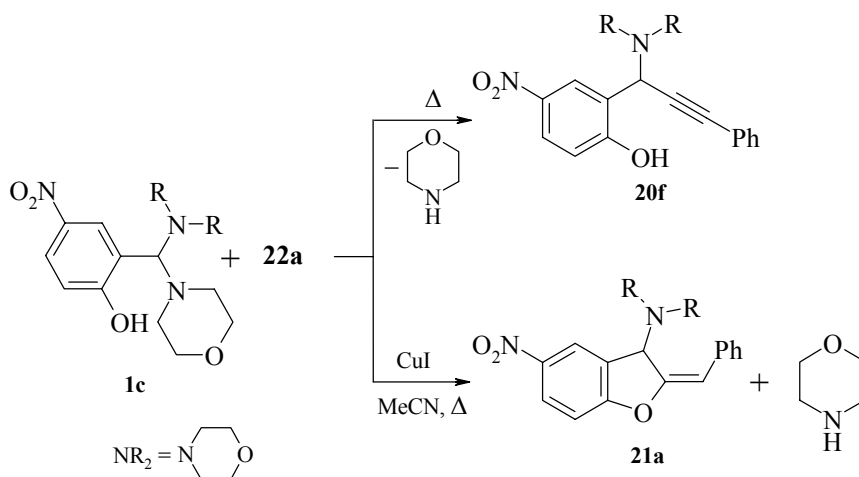
Взаимодействие аминалей ароматических *o*-гидроксиальдегидов с терминальными ацетиленами, в зависимости от условий эксперимента и характера исходных соединений, может приводить как к 1,3-замещенным пропаргиламинам, так и к продуктам их циклизации – производным 3-амино-2-метилден-3H-бензофурана [2]. Аминали салицилового альдегида **1a**, **b** с фенилацетиленом в кипящем ацетонитриле в присутствии CuI превращаются в пропаргиламины **20d**, **e** (схема 10).

Схема 10



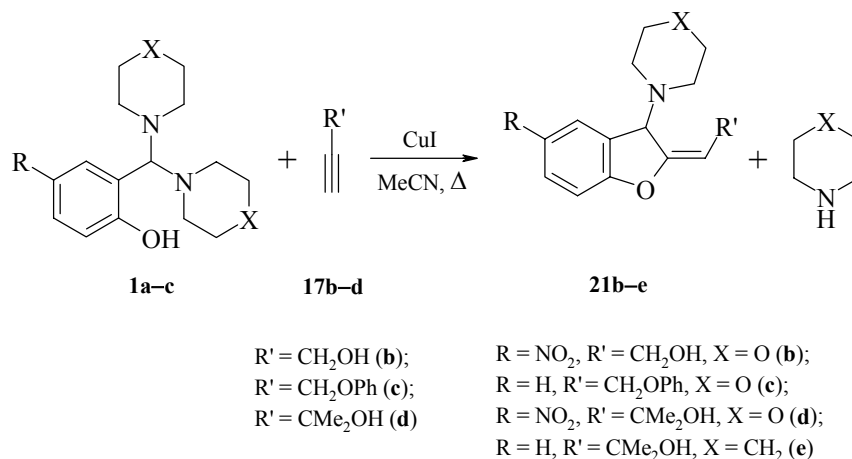
Морфолиналь 5-нитросалицилового альдегида **1c** образует в тех же условиях 2-бензилиден-3-морфолино-5-нитро-3H-бензофуран **21a**, а в отсутствие CuI и растворителя – пропаргиламин **20f** (схема 11).

Схема 11



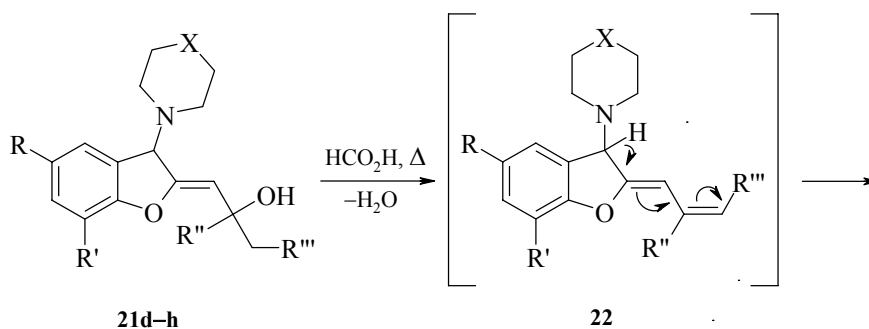
Аминали салицилового и 5-нитросалицилового альдегидов с пропаргиловым спиртом, фенилпропаргиловым эфиром и диметилэтинилкарбинолом образуют производные 3-амино-2-метилен-3*H*-бензофурана **21b–e** (схема 12).

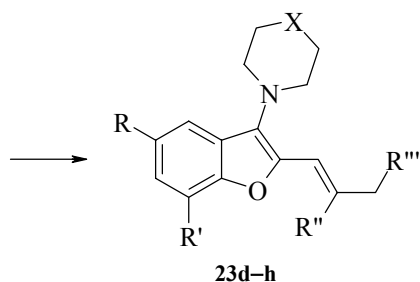
Схема 12



Дальнейшая ароматизация соединений **21** не происходит из-за орбитального запрета на 1,3-переход водорода [21]. Введение в молекулу **21** дополнительной двойной связи, сопряженной с метиленовой группировкой, делает возможным разрешенное 1,5-перемещение водорода [21]. Такая система двойных связей должна образовываться при дегидратации **21d–h**. Действительно, было найдено [22], что нагревание этих соединений в муравьиной кислоте вызывает быструю дегидратацию и перегруппировку в производные бензофурана **23** (схема 13).

Схема 13



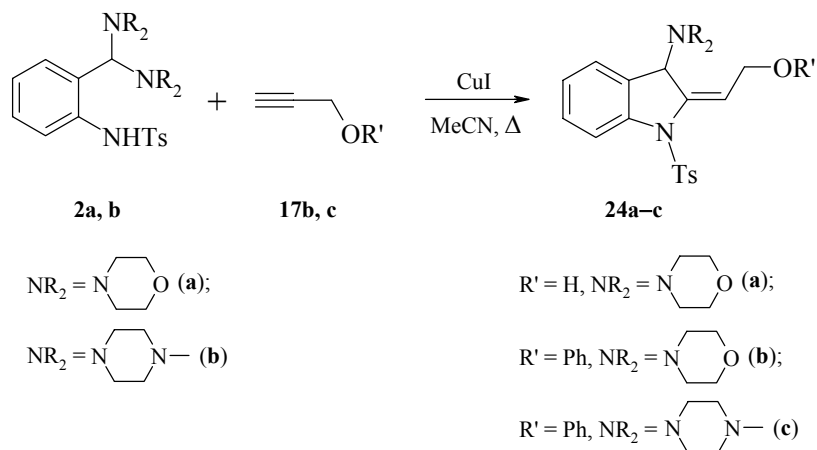


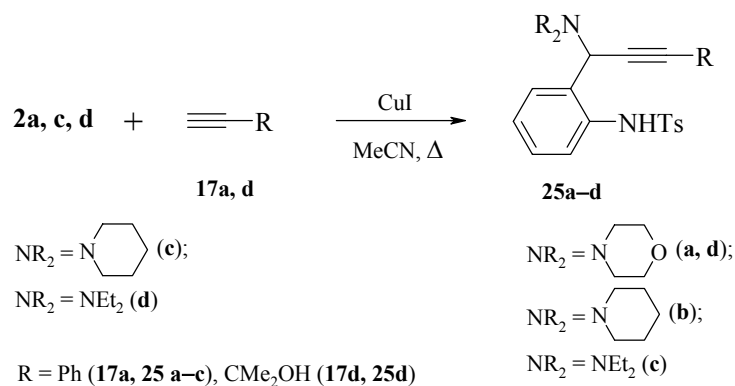
- 21: f** R = NO₂, R' = H, R''+R''' = (CH₂)₄, X = O;
g R = R' = Cl, R''+R''' = (CH₂)₄, X = O;
h R = R' = Br, R''+R''' = (CH₂)₄, X = O;
23: d R = NO₂, R' = H, R'' = Me, R''' = H, X = O;
e R = R' = H, R'' = Me, R''' = H, X = CH₂;
f R = NO₂, R' = H, R''+R''' = (CH₂)₄, X = O;
g R = R' = Cl, R''+R''' = (CH₂)₄, X = O;
h R = R' = Br, R''+R''' = (CH₂)₄, X = O

b. Синтез производных 3-амино-2-метилен-1-тозил-3H-индолина

Аминали *o*-тозиламинобензальдегида **2** реагируют с пропаргильным спиртом и пропаргилфениловым эфиром в кипящем ацетонитриле в присутствии CuI, образуя замещенные 3-амино-2-этилиден-1-тозил-3H-индолины **24**. Из аминалей **2a, c, d** с фенилацетиленом **17a** в тех же условиях образуются пропаргиламины **25a–c**, а реакцией аминаля **2a** с диметилэтинилкарбинолом **17d** получен замещенный пропаргиламин **25d** [23] (схема 14).

Схема 14

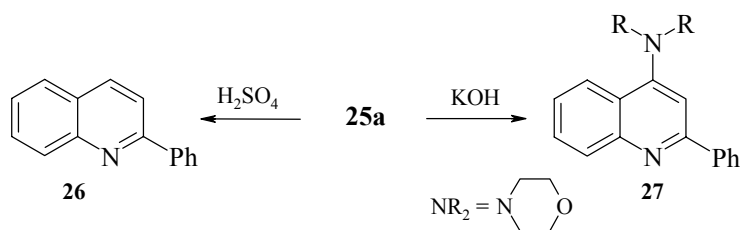




Соединения **24** изоструктурны основаниям Фишера [24], однако, в отличие от последних являются енсультфонамидами, а не енаминами, что делает их менее реакционноспособными.

Пропаргиламин **25a** был превращен в производные хинолина **26** и **27** (схема 15).

Схема 15



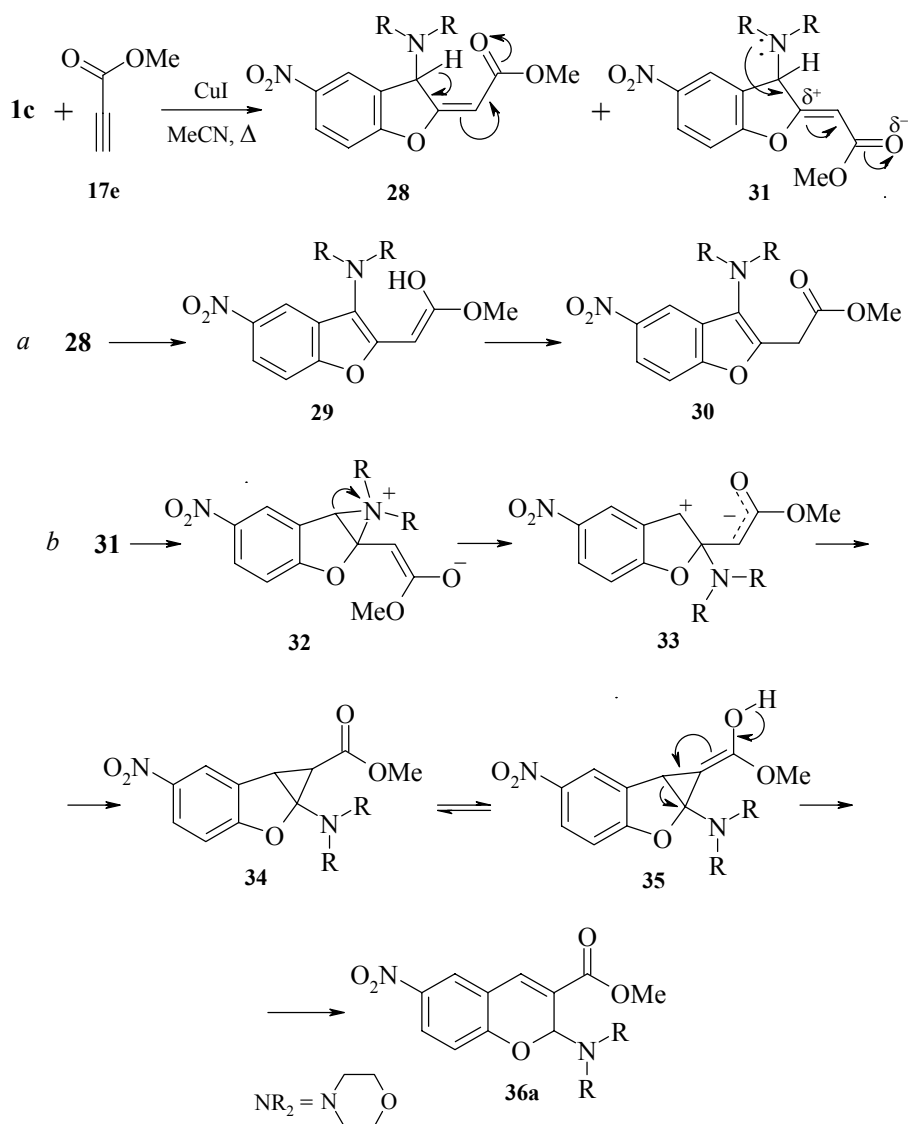
с. Синтез производных 2H-хромена и 1,2-дигидрохинолина

Более сложно, чем при дегидратационных перегруппировках соединений **21d–h** [22], протекают реакции аминалей *o*-гидроксильдегидов с ацетиленами, в которых тройная связь сопряжена с карбонильной группой [25].

Нагревание морфолина **1c** с метилпропиолатом **17e** в ацетонитриле в присутствии CuI приводит к образованию эквимольной смеси изомерных 2-метоксикарбонилметил-3-морфолино-5-нитробензофурана **30** и 3-метоксикарбонил-2-морфолино-6-нитро-2H-хромена **36a** (схема 16). Предполагается, что на первом этапе протекает описанная ранее реакция [2] и образуется смесь *E*-**28** и *Z*-**31** изомеров 2-метоксикарбонилметил-3-морфолино-5-нитро-2,3-дигидробензофурана. Расчеты методом молекулярной механики показали, что несколько более стабильным является *Z*-изомер ($\Delta E = 1.61$ ккал моль⁻¹). Для *E*-изомера наиболее выгодна *s-цис*-конформация экзоциклического енонового фрагмента, благоприятная для прототропной перегруппировки **28** → **30** (схема 16, путь *a*). Такая же конформация фрагмента C=C-C=O обладает наиболее низкой энергией и в случае *Z*-изомера, причем морфолиновый заместитель имеет псевдоаксиальную ориентацию.

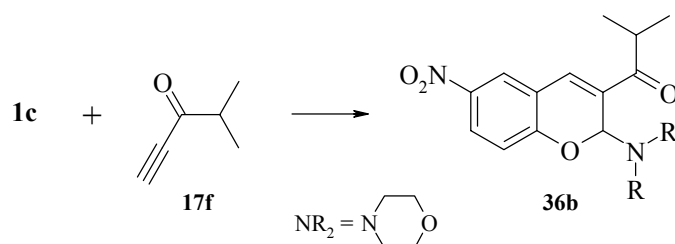
Расчет зарядов на атомах модельного соединения, 2-гидроксикарбонилметил-3-морфолино-4-нитро-2,3-дигидрофурана показал, что строение молекулы **31** благоприятно для внутримолекулярной нуклеофильной атаки атома N морфолина на атом C(2) фуранового кольца с образованием промежуточного соединения **32**, перегруппировывающегося затем с расширением цикла в производное 2*H*-хромена **36a** (схема 16, путь *b*). Наличие нитрогруппы в исходном альдегиде, по-видимому, необходимое условие описываемых превращений.

Схема 16



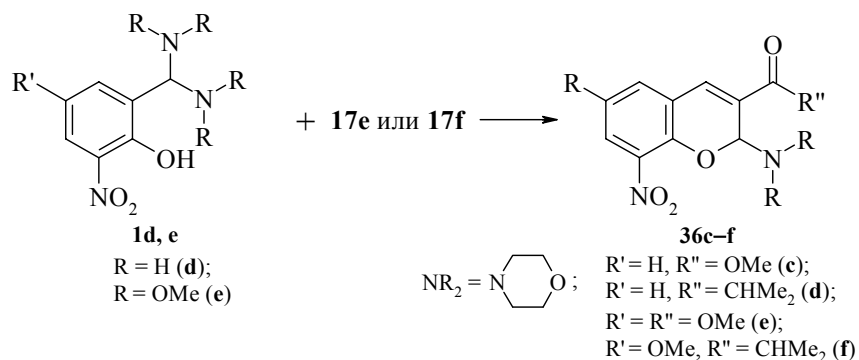
В отсутствие растворителя и CuI между **1c** и **17e** протекает энергичная экзотермическая реакция, приводящая к образованию *2H*-хромена **36a** с выходом около 80%. В реакционной смеси не обнаруживается следов **30** (ТСХ). Такой результат можно объяснить образованием в этом случае только более стабильного *Z*-изомера **31**. Аналогично реагирует с **1c** 2-изопропилэтинилкетон **17f** (схема 17).

Схема 17



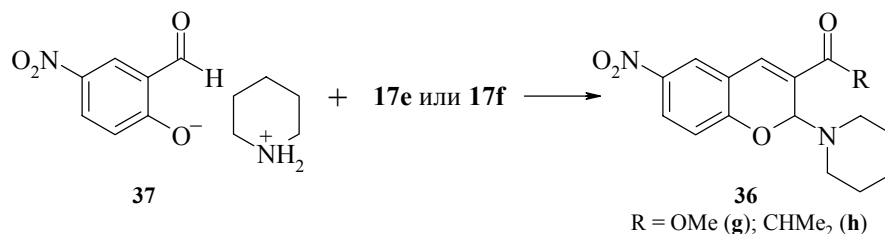
2H-Хромены **36c–f** получены в реакциях **17e** и **17f** с морфолиналями **1d, e** (схема 18).

Схема 18



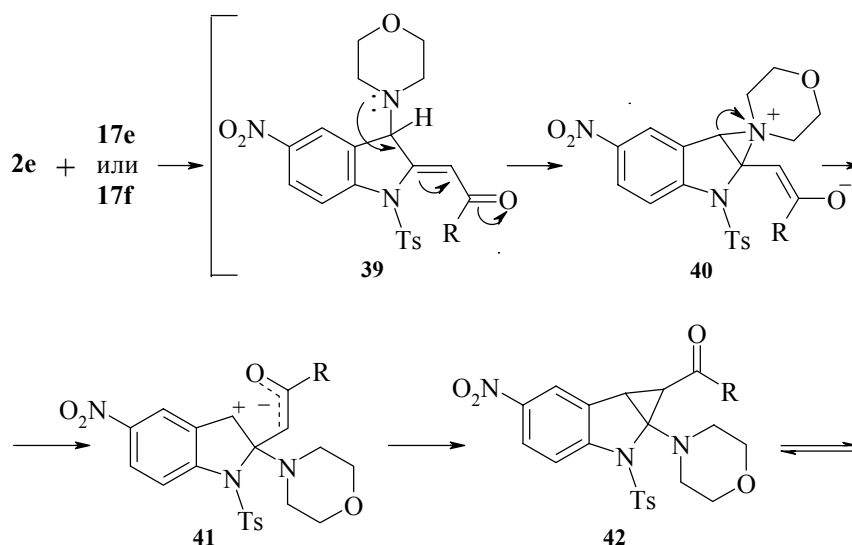
Феноляты 5-нитросалицилового альдегида **37** [8] также вступают в экзотермические реакции с **17e, f** (схема 19).

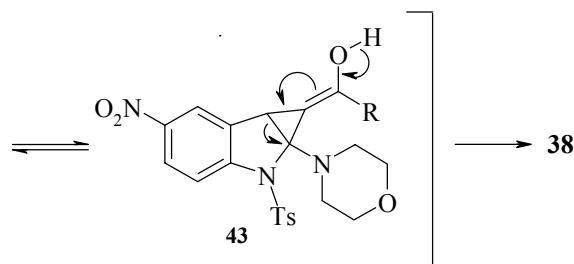
Схема 19



Было показано [26], что морфолиналь 5-нитро-2-тозиламинобензальдегида **2e** быстро и экзотермично реагирует с **17e, f** в отсутствие растворителя, образуя 3-метоксикарбонил-2-морфолино-6-нитро-1-тозил-1,2-дигидро-3*H*-хинолин **38a** или 2-морфолино-6-нитро-3-(проп-2-ил)карбонил-1-тозил-1,2-дигидро-3*H*-хинолин **38b**, соответственно (схема 20).

Схема 21



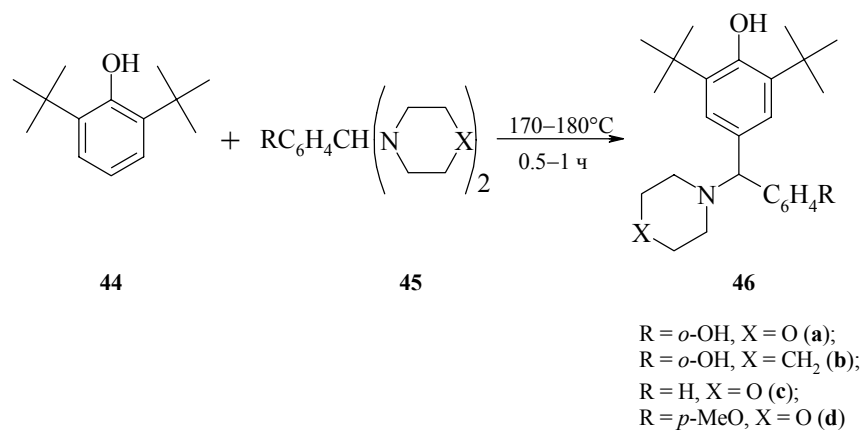


4. Реакции аминалей ароматических *o*-гидроксиальдегидов с фенолами и 2-метилиндолом

Аминометилирование по Манниху – удобный метод получения 4-диалкиламинотетильных производных пространственно-затрудненных фенолов в тех случаях, когда в реакциях используется формальдегид [27, 28]. Провести препаративно аминометилирование таких фенолов с ароматическими альдегидами в условиях, описанных в [27, 28], не удастся [29].

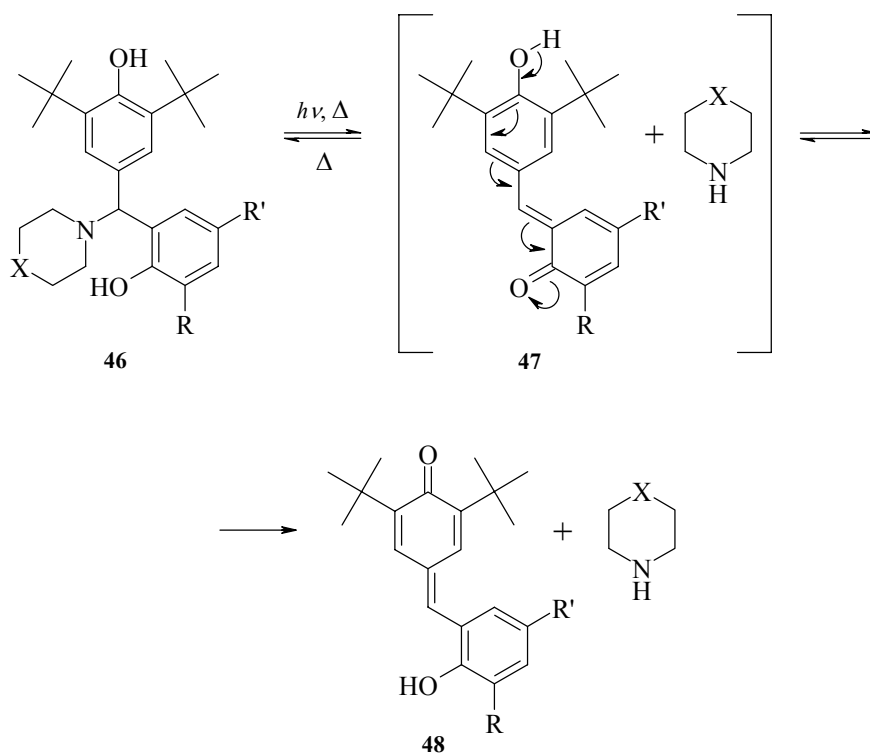
Одно из главных преимуществ кристаллических аминалей – возможность их использования без растворителей. Сплавление эквимольных количеств 2,6-ди-*tert*-бутилфенола **44** и аминалей ароматических альдегидов **45** позволило получить продукты реакции Манниха **46** с выходами 20–80% [29] (схема 22).

Схема 22



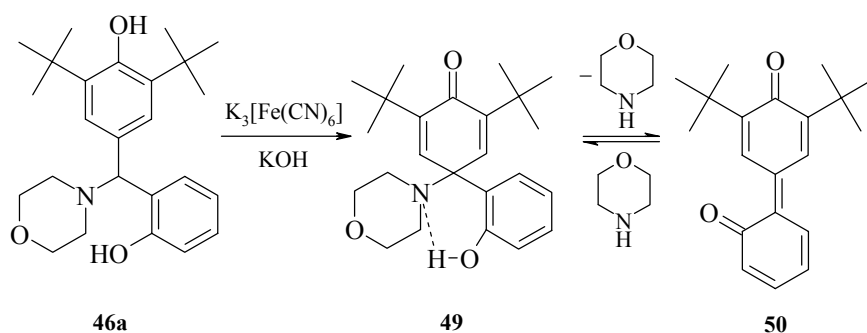
Содержащие ВВС соединения **46a, b** и их аналоги [30] проявляют в растворах фото- и термохромные свойства, обусловленные обратимой диссоциацией на амин и окрашенные хинонметиды **47, 48** (схема 23).

Схема 23



Окисление соединения **46a** протекает необычно, приводя к потере бензильного углеродного атома и образованию 2,6-ди-*трет*-бутил-4-морфолино-4-(2-гидроксифенил)циклогексадиен-2,5-она **49** [31]. Последний обладает термохромными свойствами, что объясняется его обратимой диссоциацией в органических растворителях на морфолин и окрашенный дифенохинон **50** (схема 24).

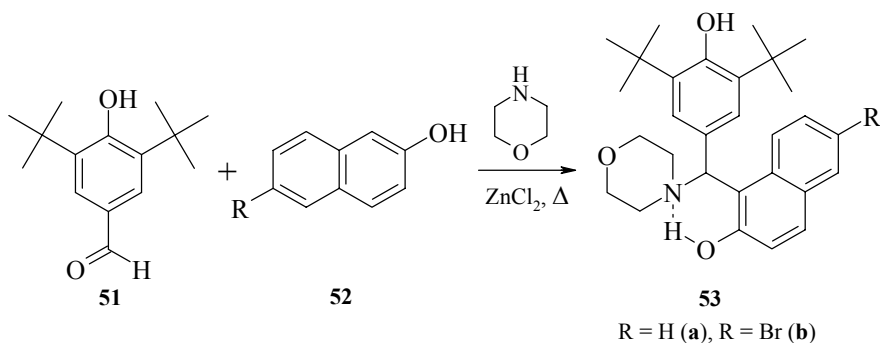
Схема 24



Описаны синтез и структура также термохромного аналога **49** – 2,6-ди-*трет*-бутил-4-диметиламино-4-(2-гидроксифенил)циклогексадиен-2,5-она [32].

Аналоги соединений **46a** с нафтильными заместителями **53a, b** были получены [3] из альдегида **51** и нафтолов **52** (схема 25).

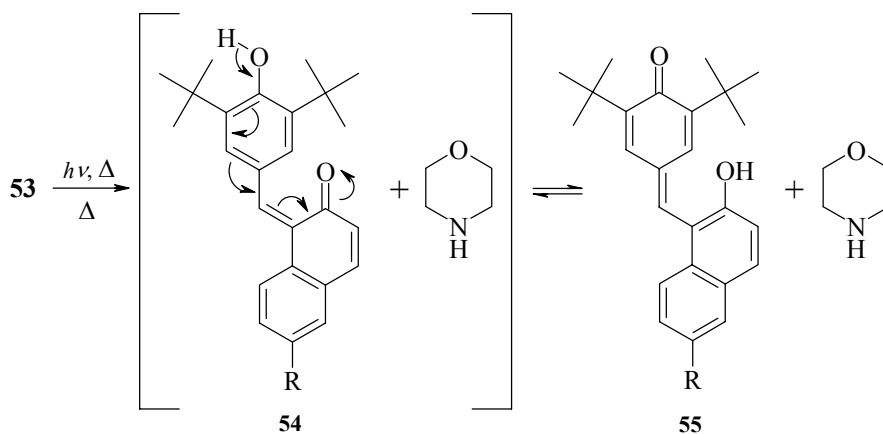
Схема 25



Синтезировать **53** по аналогии с **46a** из 2,6-ди-*трет*-бутилфенола и 2-гидрокси-1-нафталальдегида не удастся из-за особенностей взаимодействия последнего с морфолином, о чем будет сказано ниже.

Соединения **53** также проявляют в растворах фото- и термохромные свойства, обусловленные их обратимой диссоциацией на морфолин и окрашенные хинон-метиды **54, 55** (схема 26).

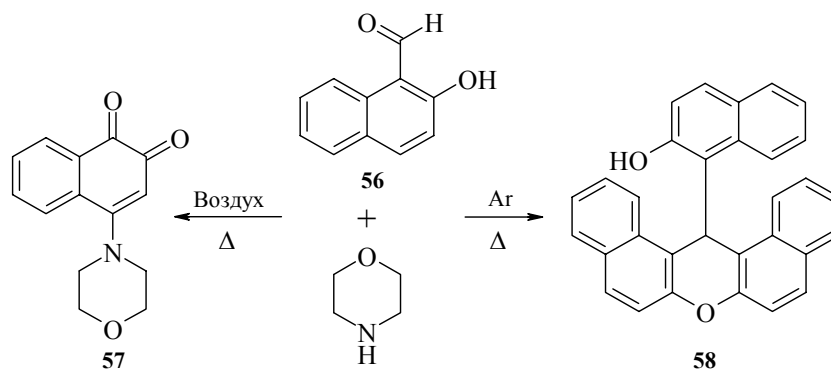
Схема 26



Поведение 2-гидрокси-1-нафталальдегида **56** в реакциях с морфолином резко контрастирует с поведением большинства ароматических *o*-гидроксильных альдегидов.

На воздухе конечным продуктом превращения является темнокрасный 4-N-морфолино-1,2-нафтохинон **57**, а в атмосфере аргона – бесцветный 2-гидрокси-1-нафтилзамещенный дибензо[*a,j*]ксантен **58** [33] (схема 27). Предполагаемые механизмы реакций см. в работе [33].

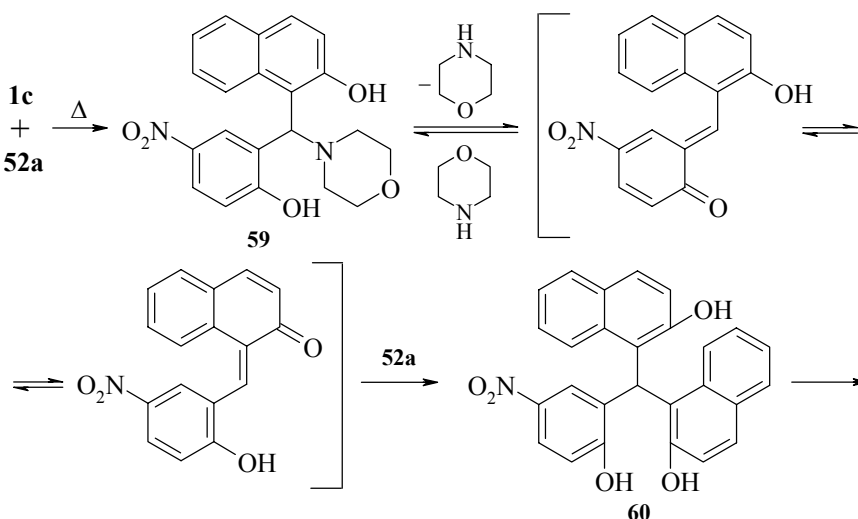
Схема 27

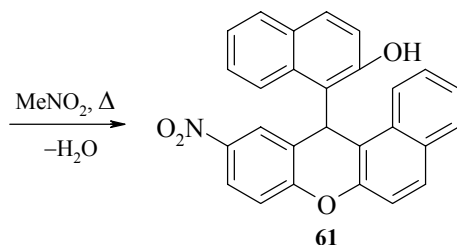


Образование в аргоне β -нафтола **52a** подтверждено встречным синтезом **58** непосредственно из **56** и **52a**.

В работе [34] показана возможность смешанных конденсаций подобного рода. Было найдено, что сплавление стехиометрических количеств морфолина **1c** и β -нафтола **52a** приводит к образованию 2-гидрокси-1-нафтил(2-гидрокси-5-нитрофенил)метана **59**, который превращается в бис(2-гидрокси-1-нафтил)(2-гидрокси-5-нитрофенил)метан **60**, а последний в кипящем нитрометане конденсируется в 12-(2-гидрокси-1-нафтил)-10-нитро-12H-бензо[*a*]ксантен **61** (схема 28).

Схема 28

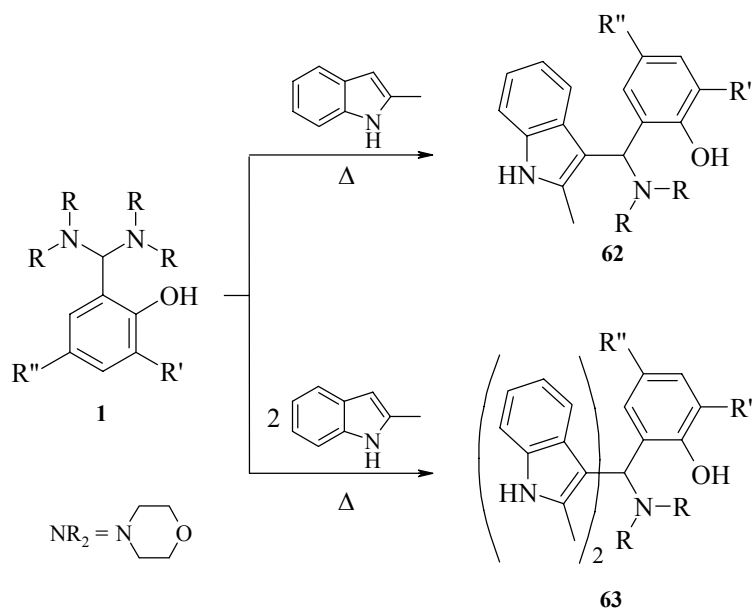




Выделение соединения **60** подтверждает, что и в предыдущей конденсации промежуточно образуется аналогичный триарилметан.

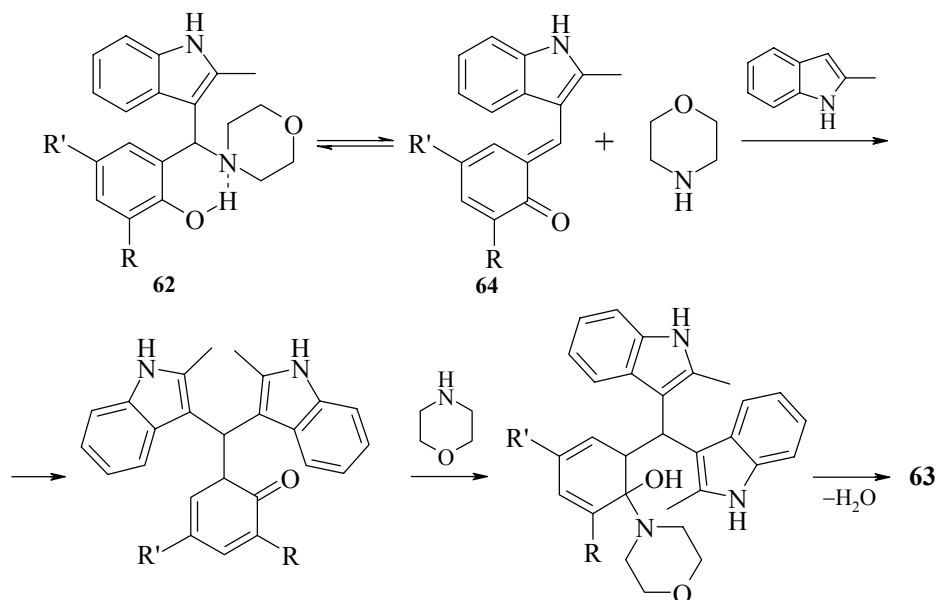
При сплавлении морфолиналей замещенных салициловых альдегидов **1** с 2-метилиндолом, наряду с ожидаемыми замещенными основаниями Манниха **62** были выделены необычные продукты конденсации **63** [35] (схема 29).

Схема 29



Известно [19b], что обмен гидроксила на аминогруппу легко протекает в фенолах, способных к фенол-хиноидной таутомерии. Наличие в соединении **62** ВВС делает возможным обратимое отщепление морфолина, которое приводит к тому же результату, что и фенол-хиноидная таутомерия – замене фенольного гидроксила карбонильной функцией хинонметида **64**. Предполагаемая последовательность реакций между компонентами этого равновесия, приводящая к конечным продуктам **63** изображена на схеме 30.

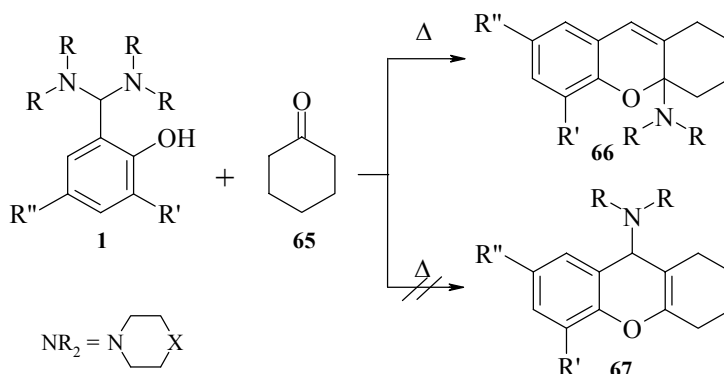
Схема 30



5. Реакции азотистых производных ароматических *o*-гидроксиальдегидов с циклическими кетонами и енаминами

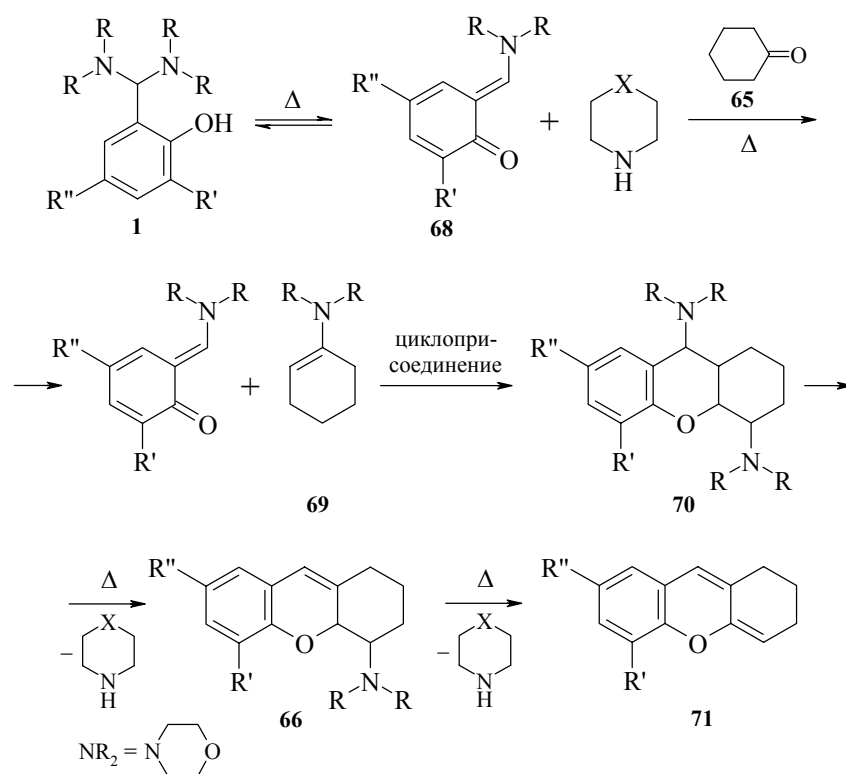
Известно, что аминотетрагидроксиантены по Манниху подвергаются различным соединениям с подвижным атомом водорода, в том числе, кетонами, а ключевыми интермедиатами реакции Манниха, непосредственно реагирующими с этими соединениями являются аминалы [18]. Аминалы замещенных салициловых альдегидов типа **1** быстро реагируют при нагревании с циклогексаном **65**, образуя производные 4а-аминотетрагидроксиантена **66** [6]. Такой результат, однако, полностью исключает протекание реакции Манниха, которая должна была бы привести к производным 9-амино-1,2,3,4-тетрагидро-9H-ксантена **67** (схема 31).

Схема 31



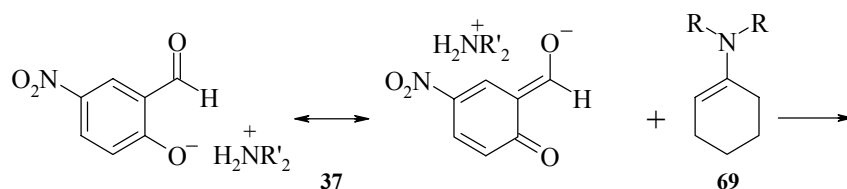
Механизм описываемого взаимодействия приведен на схеме 32, все стадии которой подтверждены экспериментально [6], включает последовательное образование в качестве промежуточных соединений *o*-хинонметида **68**, енамина **69** и гексагидроксанта **70**. Последний, отщепляя молекулу амина превращается в тетрагидроксантен **66**, который в случае отщепления второй молекулы амина должен переходить в дигидроксантен **71** (схема 32).

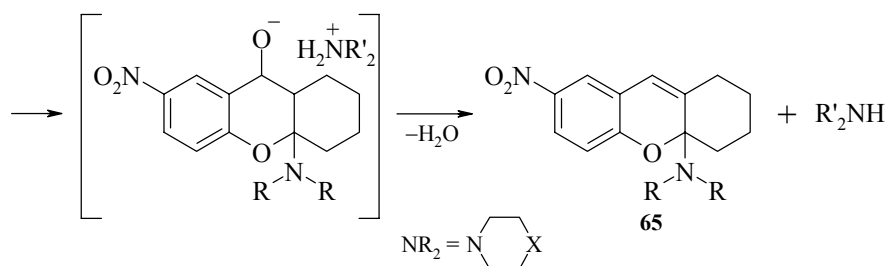
Схема 32



Тетрагидроксантены **65**, производные 5-нитросалицилового альдегида, получены также из фенолятов **37** и енаминов **69** (схема 33).

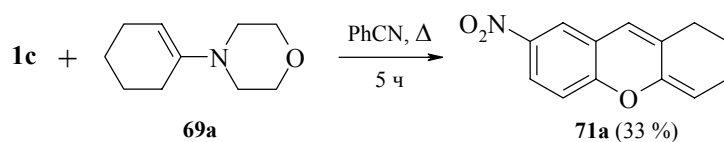
Схема 33





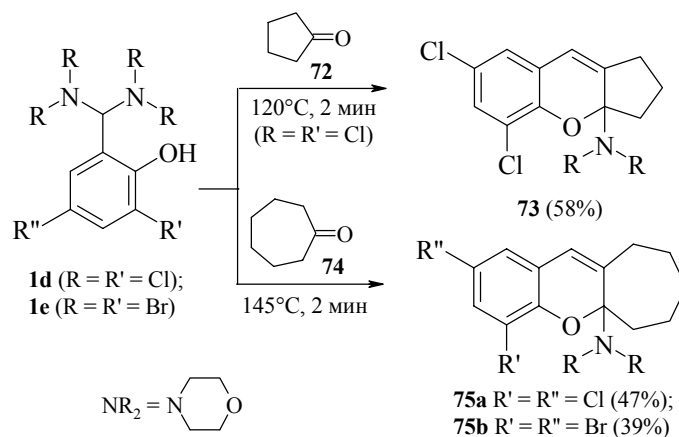
Реальность последней стадии схемы подтверждена синтезом 4а-морфолино-7-нитро-2,3-дигидро-1*H*-ксантена **71a** (схема 34).

Схема 34



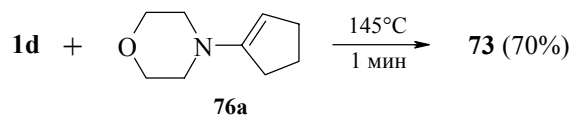
Использование цикlopentanона **72** и циклогептанона **74** приводит к производным цикlopента- **73** и циклогепта[*b*]-2*H*-хроменов **75** соответственно [36] (схема 35).

Схема 35



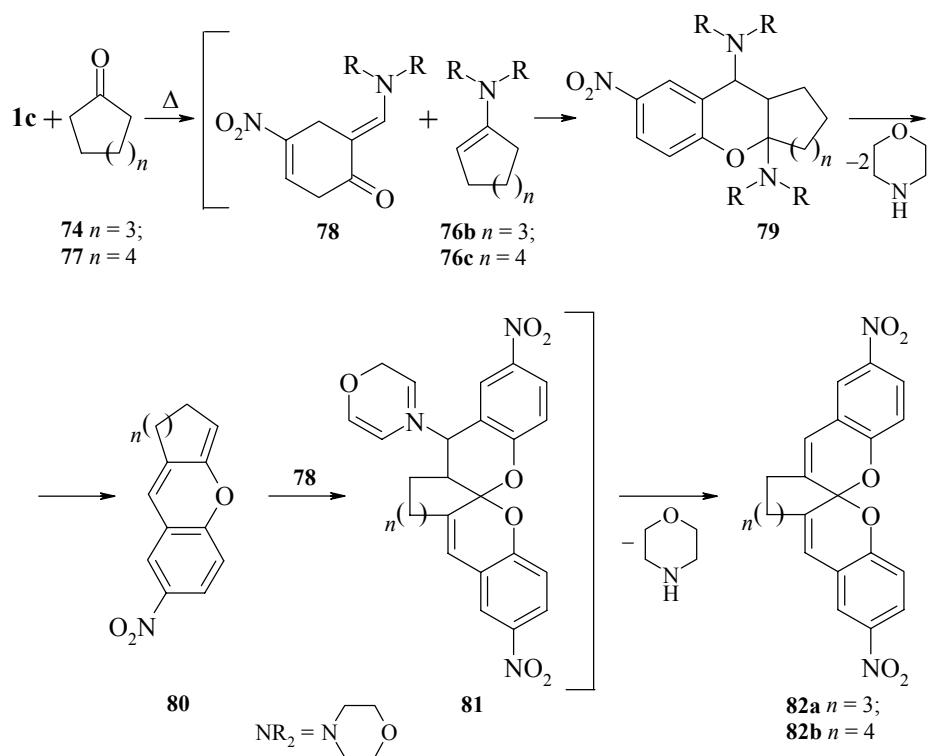
Эти же соединения можно получить из аминалей и енаминов (схема 36).

Схема 36



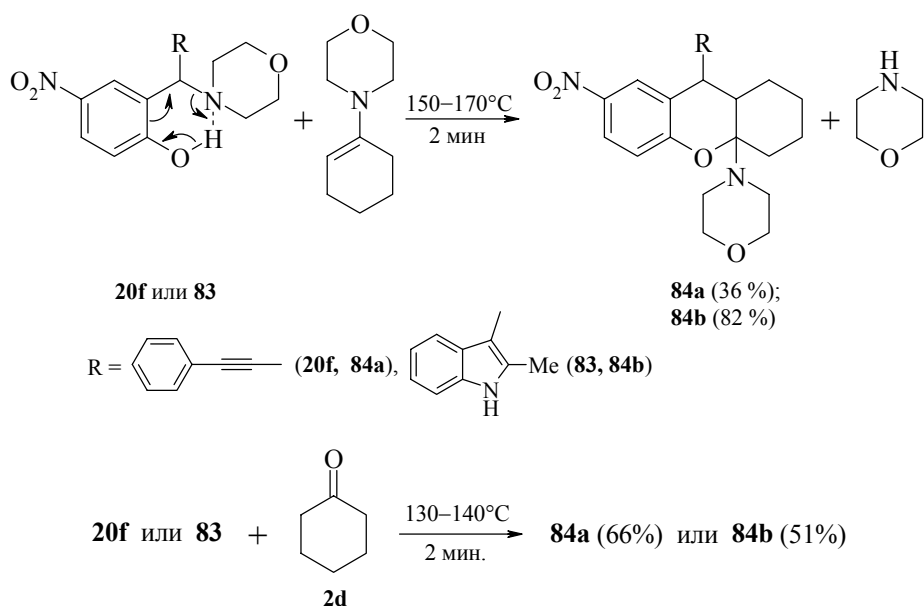
К совершенно иным результатам приводит взаимодействие циклогептанона **74**, а также циклооктанона **77** с морфолином 5-нитросалицилового альдегида **1c**. Вместо циклогепта- и циклоокта[*b*]-2*H*-хроменов, аналогов **75**, были выделены 2,2'-спиробихромены **82** [36]. Первые стадии предполагаемого механизма этих реакций (схема 37) вплоть до соединения **80** аналогичны приведенному на схеме 32 и включают [4+2]-циклоприсоединение между хинонметидом **76** и енаминами **78** с последующим превращением аддуктов **79** в аннелированные хромены **80**, которые можно рассматривать как ангидрооснования соответствующих 2,3-полиметилбензопирилеиновых солей. Конденсация таких солей и салициловых альдегидов с последующей обработкой основаниями – известный метод синтеза 3,3'-полиметил-2,2'-спиробихроманов [37]. В нашем случае ангидрооснования **80** присоединяют молекулу хинонметида **78** к двойной связи, сопряженной с 2*H*-хроменовой структурой, после чего происходит отщепление морфолина от промежуточного соединения **81** и образование продукта **82**. Выше было отмечено, что 4*a*-морфолино-7-нитро-1,2,3,4-тетрагидро-4*aH*-ксантен отщепляет морфолин лишь при длительном кипячении в бензонитриле. По-видимому, у его аналогов **79** с 7- и 8-членными насыщенными кольцами этот процесс протекает гораздо легче, чем и объясняется столь разительное отличие в конечных результатах (схема 37).

Схема 37



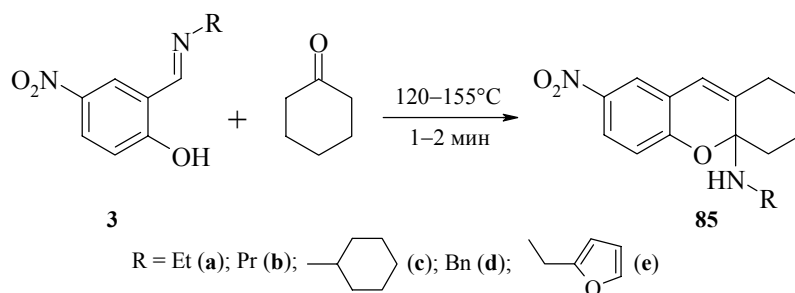
Замещенные основания Манниха **20f** и **83** превращаются в гексагидроксантины **84** как в реакциях с 1-морфолиноциклогексеном, так и с циклогексаноном [36] (схема 38).

Схема 38



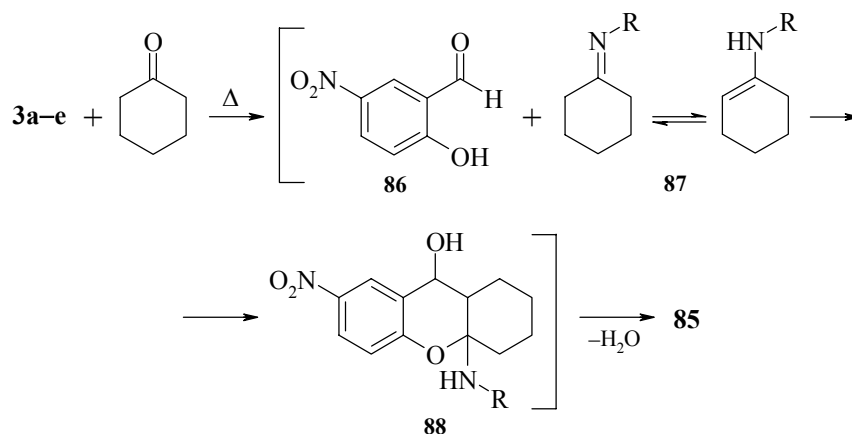
В синтезе тетрагидроксантинов **85** были использованы азометины 5-нитросалицилового альдегида [36] (схема 39).

Схема 39



Предполагается, что первая стадия этой реакции – переаминирование с образованием 5-нитросалицилового альдегида **86** и соответствующего азометина циклогексанона **87**. Эти соединения реагируют друг с другом (азометины – в енаминной форме), давая гексагидроксантины **88**, которые дегидратируются в тетрагидроксантины **85** (схема 40).

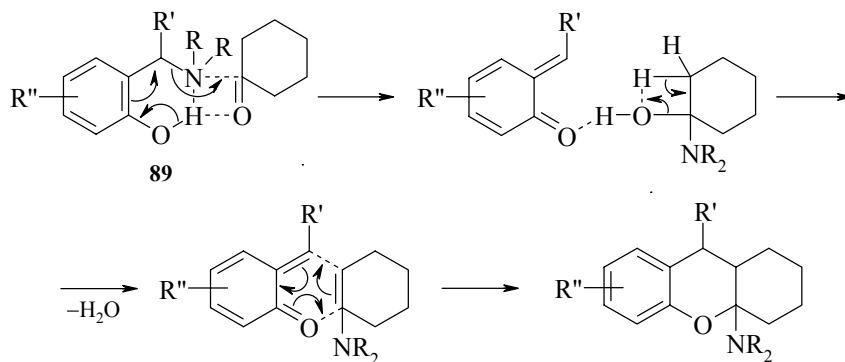
Схема 40



Образование аналогов **88** при конденсации салициловых альдегидов с енаминами описано ранее Пакеттом и Штуки [38].

Все рассмотренные выше реакции циклических кетонов легко объясняются сопряженным образованием енамина и *o*-хинонметида и их циклоприсоединением. Формальная схема предполагает диссоциацию аминаля или замещенного основания Манниха на хинонметид и амин и конденсацию последнего с циклическим кетоном в енамин. Возможность такой диссоциации подтверждается спектральными данными [3, 6, 30]. Известно, однако, что получение енаминов – процесс длительный с многочасовым кипячением компонентов в толуоле. Продолжительность реакций в описываемых случаях – десятки секунд. Эти факты заставляют думать, что в действительности образование енамина и процесс циклоприсоединения проходят в комплексе, образованном азотистым производным салицилового альдегида и циклическим кетоном. В комплексообразовании участвуют циклические структуры с ВВС. Предполагаемый механизм, включающий такой внутримолекулярный кислотный катализ, приведен на схеме 41.

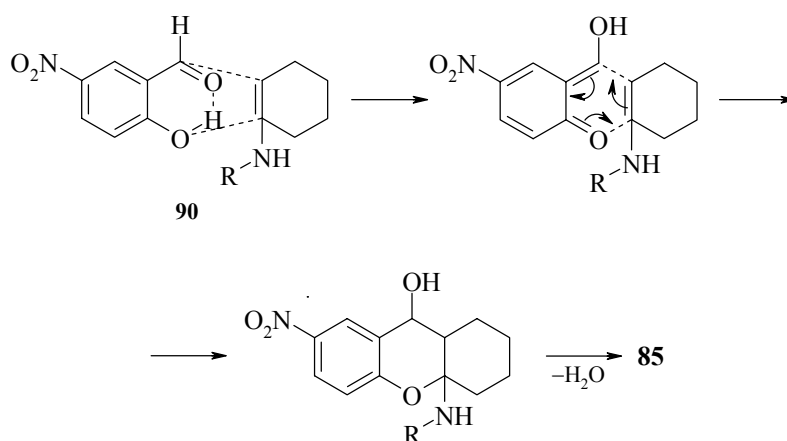
Схема 41



При $R' = NR_2$, **89** – комплекс аминаля, если R' – органический радикал – комплекс замещенного основания Манниха.

Мы предполагаем, что и при образовании тетрагидроксантенов **85** перенос протона на карбонильный кислород и циклоприсоединение происходят в аналогичном комплексе **90**, образованном циклической альдегидной структурой с ВВС и енамином (схема 42).

Схема 42



6. Реакции бензимидазол-2-карбальдегида с енаминами

Использование вместо салициловых альдегидов в реакциях с енаминами гетероциклических альдегидов с имидным водородом в *o*-положении позволяет рассчитывать на получение новых азотсодержащих гетероциклов. Бензимидазол-2-карбальдегид, формально отвечающий этому требованию, имеет в действительности структуру циклического полуаминаля **91** без имидного водорода [39]. Тем не менее он гладко реагирует при нагревании с 1-морфолиноциклогексеном **69a**, образуя 4*a*,11-диморфолино-1,2,3,4,11,11*a*-гексагидро-4*aH*-индоло[1,2-*a*]бензимидазол **92** [40], т.е. реакция идет так, как можно было ожидать для соединения с имидным водородом. Она сопровождается заменой гидроксильных групп на морфолильные, что, по-видимому, предшествует циклоприсоединению. Известно, что гидроксилы в **91** легко замещаются диалкиламиногруппами при нагревании со вторичными алифатическими аминами [39]. Оказалось, что столь же легко этот процесс протекает и с енаминами. Нагревание с **68a** морфолильного производного, предварительно полученного из **91** и морфолина, также приводит к **92** (схема 43).

Предполагаемый механизм такого взаимодействия изображен на схеме 44. На атомах N(5) и N(12) и C(6) и C(13) указаны заряды (q), полученные в результате квантово-химического расчета по методу РМЗ для молекулы **91**, в которой гидроксильные группы замещены на остатки морфолина.

Схема 43

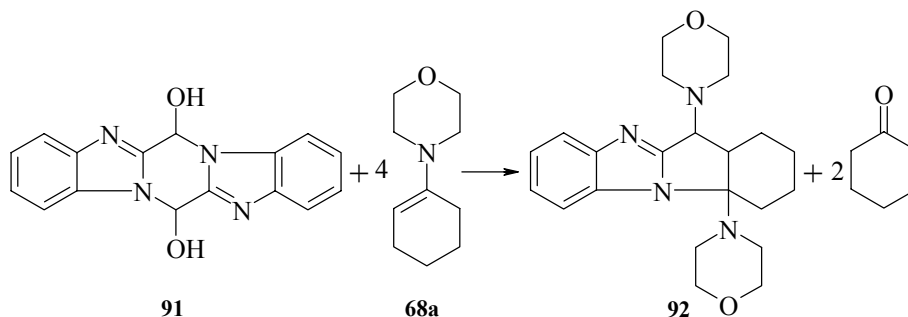
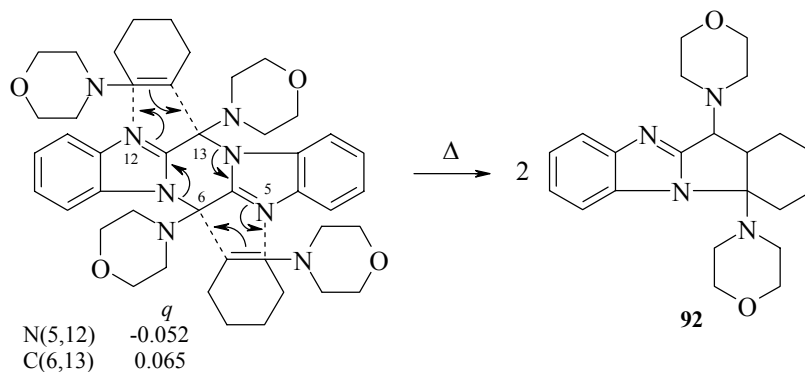


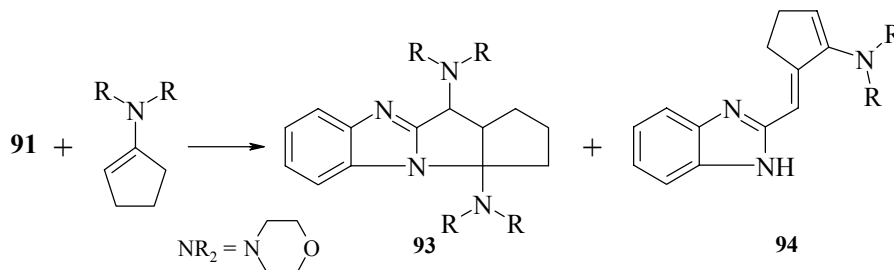
Схема иллюстрирует лишь возможность протекания циклоприсоединения по периферии этой молекулы, без ее предварительной диссоциации. При этом вовсе не имеется в виду согласованная реакция с неароматическим (тем более – антиароматическим) переходным состоянием.

Схема 44



В реакции **91** с 1-морфолиноциклопентеном образуются два продукта: аналог **92** – 4-аза-3а,10-диморфолино-1,2,3,3а,4,9а,10,10а-октагидропенталено[1,2-а]-бензимидазол **93** и 2(2-морфолино-4,5-дигидрофульвенил)бензимидазол **94** [40, 41] (схема 45).

Схема 45

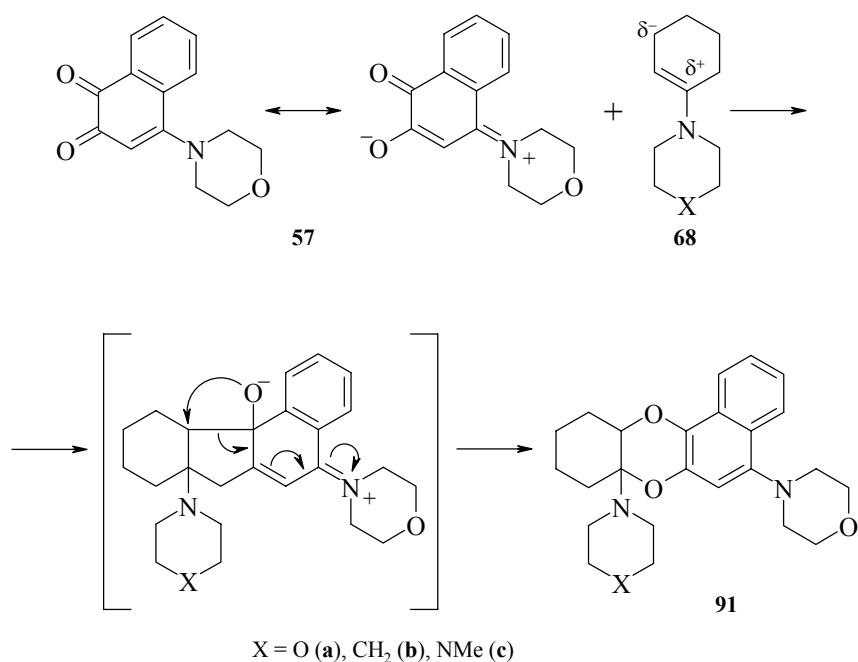


Предполагается, что к образованию соединения **94** может приводить как прямая конденсация, аналогичная описанной для алифатических и ароматических альдегидов [42], так и гидролиз **93**, являющегося циклическим аминалем, с последующей дегидратацией и отщеплением молекулы морфолина.

7. Реакции 4-морфолино-1,2-нафтохинона с енаминами

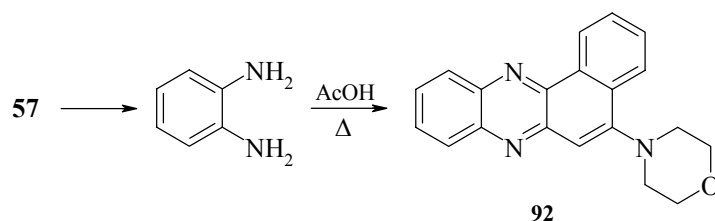
1,4-Циклоприсоединение *o*-хинонов к олефинам – один из методов синтеза бензо-1,4-диоксанов [43]. Кратковременное нагревание **57** [33] с избытком енаминов **68** приводит к образованию 7*a*-амино-5-морфолино-7*a*,8,9,10,11,11*a*-гексагидробензо[*b*]нафто[1,2-*e*][1,4]диоксинов **91** [44] (схема 46).

Схема 46



Соединения **91** имеют 2 асимметрических атома углерода, что делает возможным их существование в виде диастереомеров. Однако спектры ЯМР ¹H свидетельствуют о диастереоселективности реакции.

С *o*-фенилендиаином хинон **57** конденсируется при нагревании в уксусной кислоте, давая 5-морфолинобензо[*a*]феназин **92** (схема 47).



Литература

1. Сб. "Азометины, строение, свойства, применение", Ростов-на-Дону: Изд-во РГУ, 1967.
2. Ухин Л.Ю., Комиссаров В.Н., Линдемман С.В. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1994** (3) 455.
3. Комиссаров В.Н., Ухин Л.Ю., Харланов В.А. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1992** (10) 2389.
4. Ухин Л.Ю., Белоусова Л.В., Хрусталева В.Н., *Изв. АН, Сер. хим.*, в печати.
5. Белл Р., *Протон в химии*, М.: Мир, 1977, с. 10 [Bell R.P., *The Proton in Chemistry*, London: Chapman and Hall].
6. Ухин Л.Ю., Харланов В.А., Соломович Е.В., Шишкин О.В., *Изв. АН, Сер. хим.* **1999** (5) 959.
7. Opitz G., Löschmann I., *Angew. Chem.* **1960** 72 523.
8. Ухин Л.Ю., Орлова Ж.И., Линдемман С.В. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1995** (5) 940.
9. Супоницкий К.Ю., Ухин Л.Ю., неопубликованные результаты.
10. Khrustalev V.N., Lindeman S.V., Ukhin L.Yu., *et al.*, *Z. Kristallogr.* **1988** 213 296.
11. Коробов М.С., Минкин В.И., Ниворожкин Л.Е., *ЖОрХ* **1975** 11 (4) 836.
12. Corrigan M.F., West B.O., *Aust. J. Chem.* **1976** 29 (3) 646.
13. Ухин Л.Ю., Комиссаров В.Н., Литвинов И.А. и др., *ДАН* **1988** 303 (3) 646.
14. Ухин Л.Ю., Орлова Ж.И., Хрусталева В.Н., *Изв. АН, Сер. хим.* **1997** (11) 2035.
15. Ukhin L.Yu., Komissarov V.N., Korobov M.S., Nivorozhkin L.E., *Mendeleev Commun.* **1991** 71.
16. Ухин Л.Ю., Комиссаров В.Н., Коробов М.С., Ниворожкин Л.Е., *ЖОрХ* **1992** 28 (2) 408.
17. Ухин Л.Ю., Комиссаров В.Н., *ЖОрХ* **1991** 27 (4) 885.
18. Tramontini M., *Synthesis* **1973** (12) 703.
19. Вейганд-Хильгетаг, *Методы эксперимента в органической химии*, М.: Химия, 1968, с. 481 (а), с. 495 (b).
20. Комиссаров В.Н., Ухин Л.Ю., Орлова Ж.И., Токарская О.А., *ЖОрХ* **1987** 23 (6) 1325.
21. Темникова Т.И., Семенова С.Н., *Молекулярные перегруппировки в органической химии*, Ленинград: Химия, 1983, с. 49.
22. Ухин Л.Ю., Белоусова Л.В., Орлова Ж.И. и др., *ХТС* **2002** (10) 1339.

23. Ухин Л.Ю., Комиссаров В.Н., Орлова Ж.И. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1995** (11) 2236.
24. Fisher E., Steche A., *Liebigs Ann. Chem.* **1887** 242 346.
25. Ухин Л.Ю., Орлова Ж.И., Шишкин О.В., Стручков Ю.Т., *Изв. АН, Сер. хим.* **1996** (5) 1222.
26. Ukhin L.Yu., Orlova Zh.I., *Mendeleev Commun.* **1995** 234.
27. Володькин А.А., Ершов В.В., *Изв. АН СССР, ОХН* **1962** (2) 342.
28. Ершов В.В., Володькин А.А., *Изв. АН СССР, ОХН* **1962** (7) 1290.
29. Комиссаров В.Н., Ухин Л.Ю., *ЖОрХ* **1989** 25 (12) 2594.
30. Комиссаров В.Н., Харланов В.А., Ухин Л.Ю. и др., *ЖОрХ* **1992** 28 (3) 513.
31. Комиссаров В.Н., Ухин Л.Ю., Харланов В.А. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1991** (5) 1121.
32. Алдошин С.М., Филипенко О.С., Новожилова М.А. и др., *Изв. АН СССР, Сер. хим.* **1991** (8) 1808.
33. Ukhin L.Yu., Morkovnik Z.S., Philipenko O.S., *et al.*, *Mendeleev Commun.* **1997** 153.
34. Ухин Л.Ю., Шишкин О.В., *Изв. АН, Сер. хим.* **1997** (7) 1336.
35. Ухин Л.Ю., Белоусова Л.В., Хрусталеv В.Н., *Изв. АН, Сер. хим.*, в печати.
36. Ухин Л.Ю., Белоусова Л.В., Орлова Ж.И. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **2002** (7) 1167.
37. Шелепин Н.Е., Ниворожкин Л.Е., Дорофееv Г.Н., Минкин В.И., *ХГС* **1970** 1313.
38. Paquette L.A., Stucki H., *J. Org. Chem.* **1966** 31 1232.
39. Hensel S.R., *Chem. Ber.* **1965** 98 1325.
40. Ухин Л.Ю., Шишкин О.В., Баумер В.Н., Борбулевич О.Я., *Изв. АН, Сер. хим.* **1999** (3) 566.
41. Ухин Л.Ю., в кн. *Азотистые гетероциклы и алкалоиды*, под ред. Карцева В.Г., Толстикова Г.А., М.: Иридиум-Пресс, 2001, т. 2, с. 314, с. 450.
42. Birkofer L., Kim S.M., Engels H.D., *Chem. Ber.* **1962** 95 1495.
43. Иванский В.И., *Химия гетероциклических соединений*, М.: Высшая школа, 1978, с. 367.
44. Ухин Л.Ю., Белоусова Л.В., Орлова Ж.И. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **2000** (4) 729.

Гетероциклические производные эфедриновых алкалоидов

Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Нуркенов О.А.

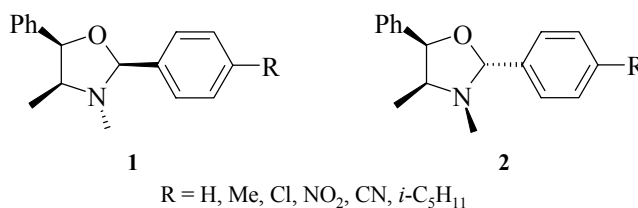
Институт органического синтеза и углехимии РК
470061, Караганда, ул. 40 лет Казахстана, 1

Введение

Оптически активные гетероциклические производные 1-эфедрина и d-псевдо-эфедрина являются интересными объектами для стереохимических исследований, они используются и в тонком органическом синтезе, и при получении важных биологически активных соединений [1, 2]. В этом ряду особый интерес представляют хиральные производные оксазолидина и морфолина, которые могут найти применение в асимметрическом синтезе.

Оксазолидины из эфедриновых алкалоидов. Синтез и свойства

Одним из методов синтеза оксазолидинов является конденсация хиральных 1,2-аминоспиртов с карбонильными соединениями. Эти реакции протекают неоднозначно, т.к. в зависимости от природы растворителя и других факторов, процесс может протекать либо с образованием одного, либо смеси стереоизомеров. Так, при взаимодействии (–)-эфедрина с бензальдегидом (или с *n*-метокси-бензальдегидом) в среде хлороформа или метанола основной изомер **1** имеет (*S*)-конфигурацию при атоме C(2), в то время как содержание (*R*)-изомера **2** не превышает 10%.



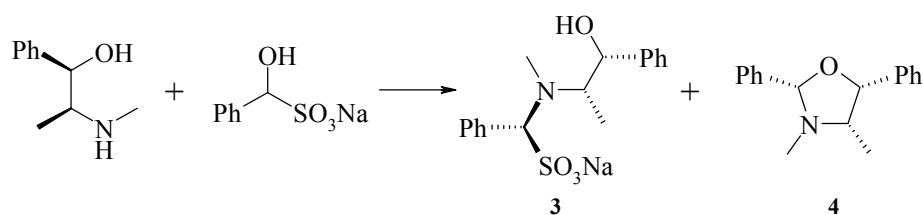
При реакции в хлороформе с альдегидами, имеющими сильные электроноакцепторные заместители (*n*-CN, *n*-NO₂), оба изомера образуются первоначально в соотношении 50 : 50, а к концу реакции главным продуктом является (*S*)-изомер (85%) [3–5].

Высокая стереоселективность образования как с (–)-эфедрином, так и с (+)-псевдоэфедрином оксазолидинов с (2*S*)-конфигурацией была предметом обсуждения в ряде работ [6–8]. Такая же конфигурация у атома C(2) наблюдается, например, и при взаимодействии эфедрина с ацетальдегидом [9]. По-видимому,

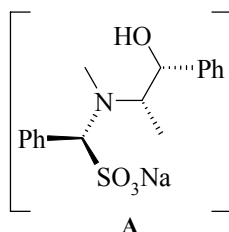
это является результатом термодинамического контроля процесса циклизации при взаимодействии молекул эфедрина и псевдоэфедрина с карбонильными соединениями: анализ молекулярных моделей показывает, что эпимеры с (2*R*)-конфигурацией стерически менее благоприятны.

Интересны реакции (–)-эфедрина и (+)-псевдоэфедрина с бисульфитными производными ряда альдегидов и кетонов [10]. В водной среде взаимодействие (–)-эфедрина с эквимольным количеством бисульфитного производного бензальдегида приводит к образованию смеси α-эфедринобензилметансульфоната натрия **3** (45%) и 2,5-дифенил-3,4-диметилоксазолидина **4** (49%) (схема 1).

Схема 1

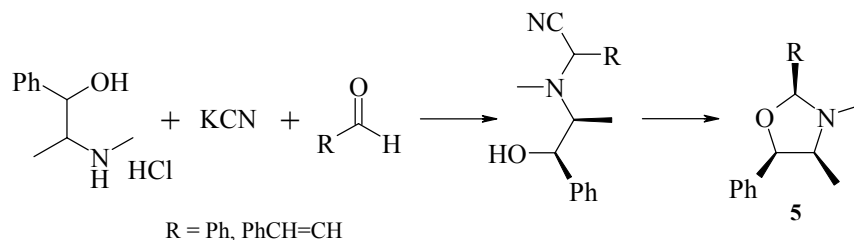


Образование оксазолидина **4** объясняется неустойчивостью одного из промежуточно образующихся диастереомерных α-аминоалкансульфонатов **A**.



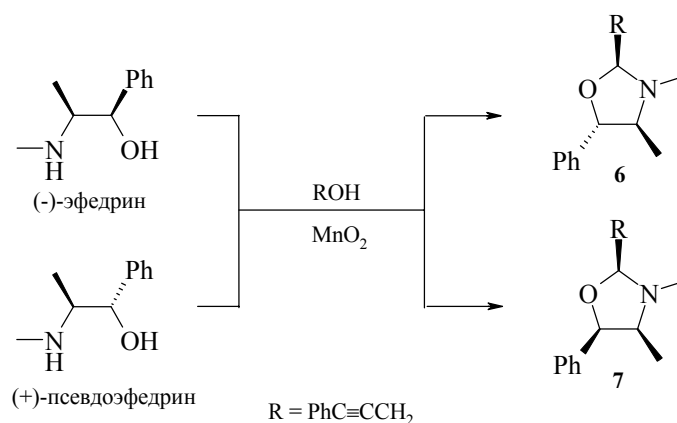
Конденсация гидрохлорида (–)-эфедрина с альдегидами и KCN в водно-ацетонитрильной среде приводит к образованию α-аминонитрила, который при температуре 100°C (5 мм рт. ст.) циклизуется в оксазолидин **5** с высоким выходом (92%) [11] (схема 2).

Схема 2



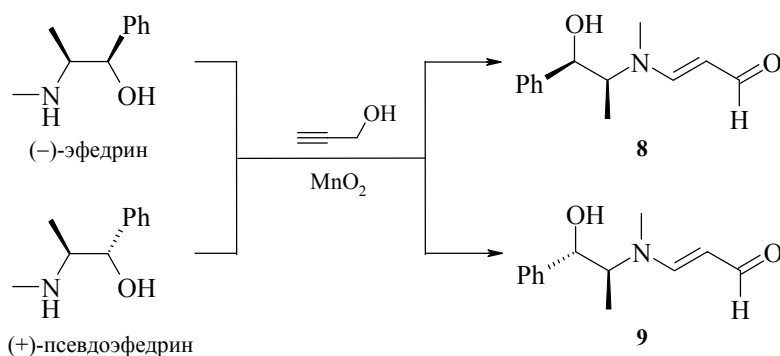
Оксазолидины могут быть синтезированы также окислительным сочетанием спиртов с молекулой алкалоида. В работе [12] осуществлено взаимодействие (–)-эфедрина и (+)-псевдоэфедрина с фенилпропагиловым и пропаргиловым спиртами в присутствии активного диоксида марганца (схема 3). Установлено, что процесс окислительного сочетания протекает через стадию окисления оксиметильной группы ацетиленовых спиртов и в случае фенилпропаргилового спирта приводит к образованию соответствующих 3,4-диметил-5-(фенилэтинил)оксазолидинов **6**, **7**. Поскольку соединения **6** и **7** синтезированы на основе (–)-эфедрина и (+)-псевдоэфедрина с известной абсолютной конфигурацией хиральных центров, то им на основании данных рентгеноструктурного анализа приписано строение (2*S*,4*S*,5*R*)- и (2*S*,4*S*,5*S*)-3,4-диметил-5-фенил-2-(фенилэтинил)оксазолидинов [13].

Схема 3



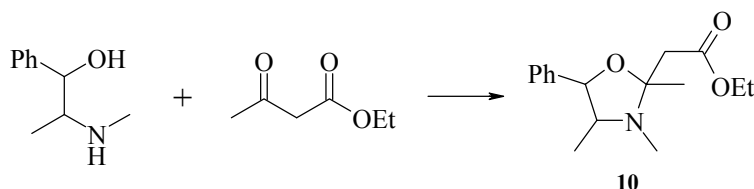
Однако взаимодействие молекул алкалоидов с пропаргиловым спиртом в присутствии активного диоксида марганца приводит к соответствующим α,β -ненасыщенным альдегидам **8**, **9**, т.е. образующийся в ходе окисления спирта пропиаль присоединяется к молекуле алкалоида по тройной связи (схема 4).

Схема 4



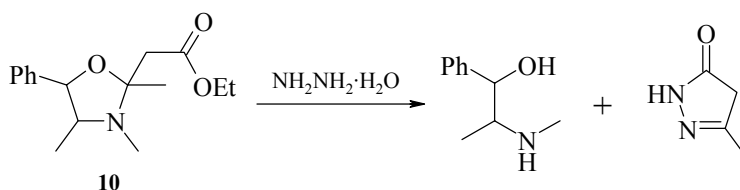
Взаимодействие (–)-эфедрина и (+)-псевдоэфедрина с ацетоуксусным эфиром в присутствии катализатора – муравьиной кислоты, также приводит к образованию оксазолидина **10** [14] (схема 5).

Схема 5



Гидразинолиз 2,3,4-триметил-5-фенилоксазолидин-2-уксусной кислоты **10** приводит к раскрытию оксазолидинового кольца с образованием исходного алкалоида и 3-триметилпиразол-5-она [14] (схема 6).

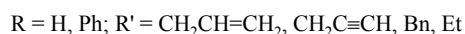
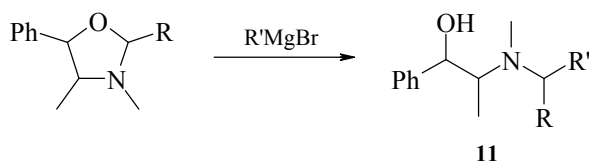
Схема 6



Следует отметить, что оксазолидины, получаемые из эфедриновых алкалоидов, легко подвергаются как кислотному, так и щелочному гидролизу с распадом на исходные молекулы [15, 16]. В безводной среде удастся осуществить кватернизацию оксазолидинов с получением их аммонийных солей [17].

Взаимодействие упомянутых оксазолидинов с магниорганическими соединениями в среде эфира или тетрагидрофуране также приводит к раскрытию оксазолидинового цикла, однако в этом случае образуются N-алкилированные производные (–)-эфедрина и (+)-псевдоэфедрина **11** с выходами 78–88% [18] (схема 7).

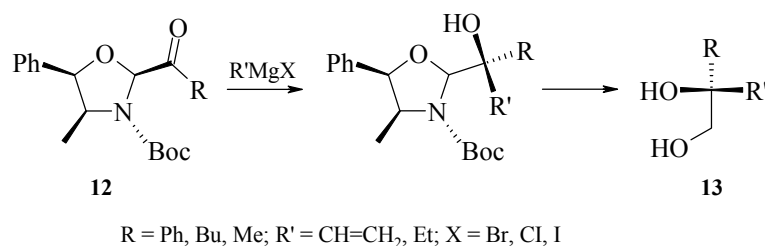
Схема 7



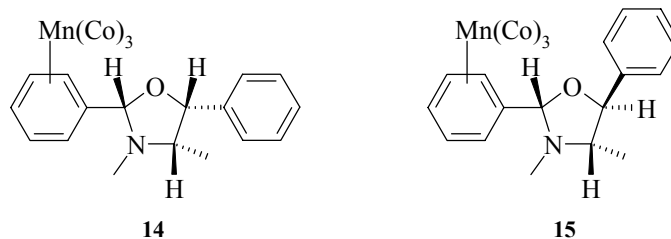
В работах последних лет эфедриновые алкалоиды находят применение в качестве хирального вспомогательного средства для асимметрического синтеза

различных оптически активных соединений. В работе [19] описан асимметрический синтез гомохиральных 1,2-диолов **13** через N-Бос-защищенные 1,3-оксазолидины. Диастереоселективные N-Бос-2-ацилоксазолидины **12**, полученные из фенилглиоксала и этилглиоксала, претерпевают высокостереоселективную реакцию с реагентами Гриньяра (схема 8).

Схема 8



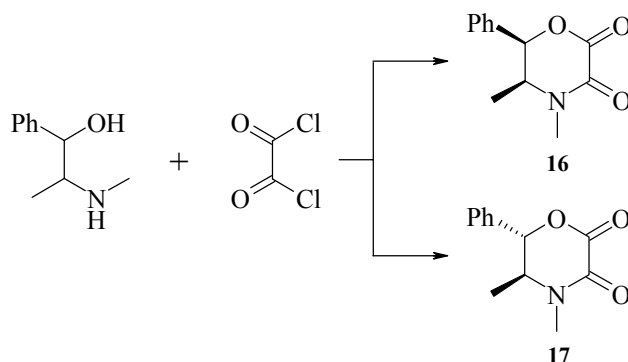
Сообщается [20] о возможности использования оксазолидиновой защиты в энантиоселективном синтезе планарнохиральных производных цимантрена. Проведено рентгеноструктурное исследование (2*S*,4*S*,5*R*)- и (2*S*,4*S*,5*S*)-3,4-диметил-5-фенил-2-цимантренилоксазолидинов **14** и **15**, соответственно, и установлены абсолютные конфигурации хиральных центров у атома C(2).



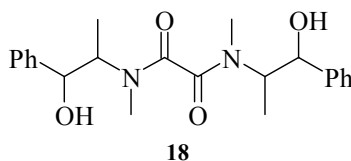
Морфолиновые производные эфедриновых алкалоидов

Особый интерес среди гетероциклических соединений, получаемых из эфедриновых алкалоидов, представляют производные морфолина. Работы [21–23] свидетельствуют, что многие морфолиновые соединения обладают ценными фармакологическими свойствами. Кроме того, они представляют интерес для изучения влияния структурных и электронных факторов в различных реакциях циклизации и рециклизации. В частности, описан синтез диастереомерных *цис*- и *транс*-3,4-диметил-2-фенилморфин-5,6-дионов **16**, **17** конденсацией эфедрина и псевдоэфедрина с хлорангидридами щавелевой кислоты [21–23] (схема 9).

Схема 9

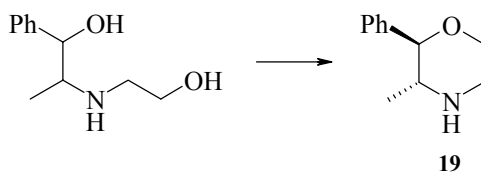


При конденсации (–)-эфедрина с диэтилоксалатом образуется морфолин-дион **16**, а из (+)-псевдоэфедрина в аналогичных условиях получен N,N'-бис-(*трео*- α -метил- β -гидрокси- β -фенилэтил)-N,N'-диметилоксаимид **18** [24].



В медицинской практике используется анорексигенный (угнетающий аппетит) препарат под названием фенметразин (прелудин), получаемый дегидратацией N-(2-гидроксиэтил)норэфедрина **19** при нагревании в ксилоле с *n*-толуолсульфокислотой, причем образуется *транс*-изомер [25] (схема 10).

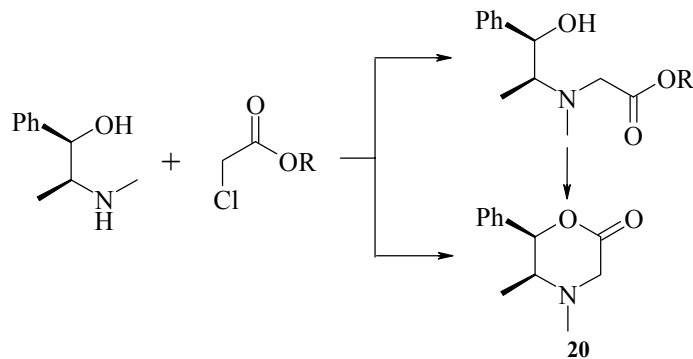
Схема 10



Аналогичных результатов можно достичь при взаимодействии (–)- или (+)-эфедрина с этиленхлоргидрином или окисью этилена в кипящем инертном растворителе [26].

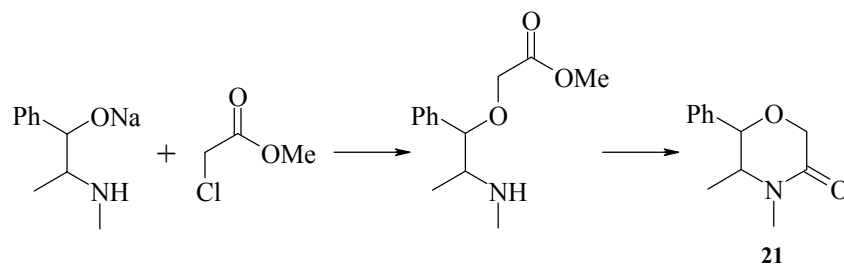
Продолжительное нагревание бензольных растворов эфиров N-эфедринил-уксусной кислоты в присутствии основания приводит к образованию морфолин-2-она **20** с выходом 73–75% [27] (схема 11).

Схема 11



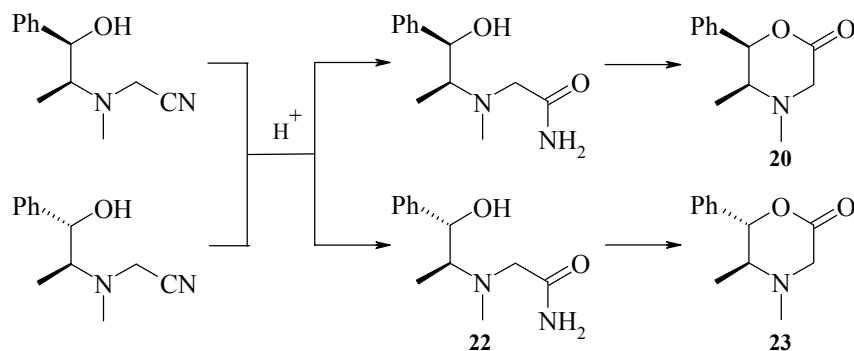
Алкилирование натриевого алкоголята (–)-эфедрина или (+)-псевдоэфедрина метиловым эфиром хлоруксусной кислоты и дальнейшая внутримолекулярная гетероциклизация промежуточного оксиэфира приводит к образованию морфолин-3-она **21** [24, 28] (схема 12).

Схема 12



Морфолин-2-оны **20** и **23** могут быть получены также кислотным гидролизом N-цианометильных производных (–)-эфедрина и (+)-псевдоэфедрина [24, 27, 28]. Возможно гетероциклизации предшествует образование α-аминоамида **22** (схема 13).

Схема 13

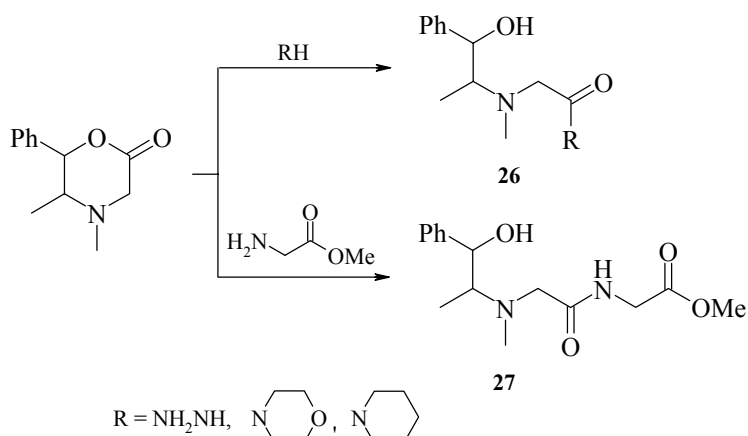


Щелочной гидролиз морфолонов **20** и **23** приводит к получению α -аминокислот **24** и **25** с выходами 64 и 89% соответственно [24, 28].



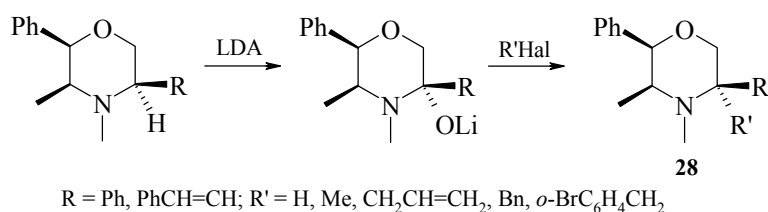
Морфолоны **20** и **23** легко подвергаются аминолизу при действии первичных и вторичных аминов с образованием соответствующих амидов **26**. Аминолизом морфолонов **20** и **23** метиловым эфиром глицина были получены дипептиды **27** [29] (схема 14).

Схема 14



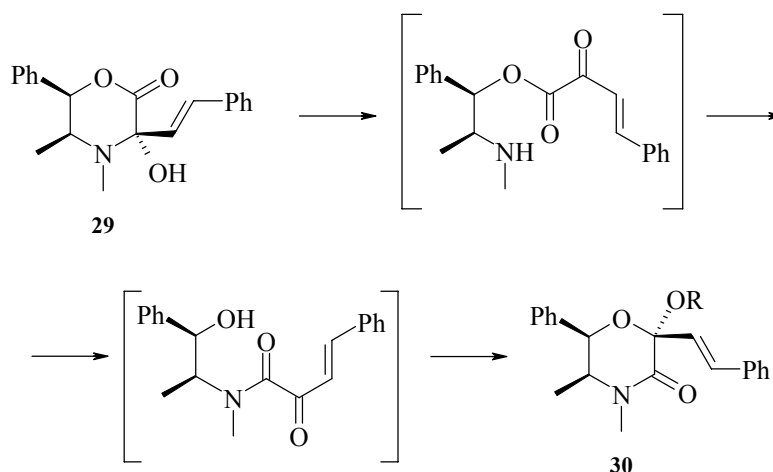
Алкилированием литиевых енолятов морфолонов получены 3,3-диалкил-морфолоны **28** [11]. Алкилирование протекает стереоселективно с образованием изомера с (3*R*)-конфигурацией (схема 15).

Схема 15



Перегруппировка 3-гидроксизамещенного морфолона **29** в спиртовой среде приводит к 2-алкокси-4,5-диметил-6-фенил-2-(2-фенилвинил)морфолин-3-ону **30** [11, 30] (схема 16).

Схема 16



Литература

1. Spielman M.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1944** 66 1244.
2. Middleton W.J., Wedzger D., *J. Heterocycl. Chem.* **1979** 7 1045.
3. Neelakantan L., *J. Org. Chem.* **1971** 36 (16) 2256.
4. Agami C., Rizk T., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983** 1485.
5. Agami C., Rizk T., *Tetrahedron* **1985** 41 (3) 537.
6. Neelakantan L., *J. Org. Chem.* **1971** 36 (16) 2261.
7. Abdallah H., Gree R., Caree R., *Tetrahedron Lett.* **1982** 23 503.
8. Wickstrom A., Wold J.K., *Acta Chem. Scand.* **1961** 15 686.
9. Beckett A.H., Jones G.R., *Tetrahedron* **1977** 33 3313.
10. Neelakantan L., *J. Org. Chem.* **1971** 36 (16) 2253.
11. Chih-Jung Chang, Jim-Min Fang, Gene-Hsian Lee, Yu Wang, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1994** 3587.
12. Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Сулейменов Б.К., Журинов М.Ж., *ЖОХ* **1997** 67 (12) 2059.
13. Турдыбеков К.М., *Автореф. дисс. д-ра хим. наук*, Караганда: Ин-т орг. синтеза и углехимии РК, 1998.
14. Кулаков И.В., *Автореф. дисс. канд. хим. наук*, Караганда: Ин-т орг. синтеза и углехимии РК, 1999.
15. Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Власова Л.М., Журинов М.Ж., *ЖОХ* **1996** 66 (4) 696.

16. Tomas H.F., Hagorian L., *J. Am. Chem. Soc.* **1968** 90 1007.
17. Кокжалова Б.З., *Автореф. дисс. канд. хим. наук*, Караганда: Ин-т орг. синтеза и углехимии РК, 1997.
18. Фазылов С.Д., Газалиев А.М., Хрусталеv Д.П., *ЖОХ* **2000** 70 (1) 164.
19. Agami C., Francois C., *Tetrahedron Lett.* **1994** 35 (20) 3309.
20. Лойм Н.М., Кондратенко М.А., Соколов В.Н. и др., *Металлоорганическая химия* **1992** 5 (5) 1176.
21. Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Канахин А.В., Журинов М.Ж., *ЖОХ* **1997** 67 (8) 2059.
22. Williams R.M., Im M.-N., *Tetrahedron Lett.* **1988** 29 6075.
23. Williams R.M., Im M.-N., *J. Am. Chem. Soc.* **1991** 113 9276.
24. Канахин А.В., *Автореф. дисс. канд. хим. наук*, Караганда: Ин-т орг. синтеза и углехимии РК, 1999.
25. Общая органическая химия. Кислородсодержащие, серусодержащие и другие гетероциклы, под ред. Бартона Д., Олисса У.Д., М.: Химия, 1985, т. 9, с. 575.
26. Газалиев А.М., Букеева А.Б., Нуркенов О.А., в сб. *Наука и образование – ведущий фактор стратегии «Казахстан-2030»: труды научн. конф.*, Караганда, 2001, с. 365.
27. Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Канахин А.В. и др., в сб. *Научные труды ИОСУ МН-АН РК*, Караганда, 1998.
28. Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Канахин А.В. и др., *ЖОХ* **1997** 67 (7) 1222.
29. Нуркенов О.А., Газалиев А.М., Канахин А.В. и др., *ЖОХ* **1998** 68 (8) 1320.
30. Agami C., Couty F., Prince B., Puchot C., *Tetrahedron* **1991** 47 4343.

Синтез 3-арил- и 3-гетарилхромонов

Хиля В.П., Ищенко В.В.

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко
01033, Киев, ул. Владимирская, 64

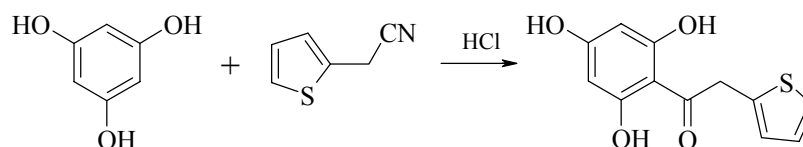
Известно, что среди производных изофлавонов и их гетероциклических аналогов найдены соединения с высокой биологической активностью [1–3], которые благотворно влияют на функционирование сердечно-сосудистой системы, проявляют антиаллергическую [4], гиполипидемическую [5, 6], Р-витаминную [7, 8] активности, являются стимуляторами роста и регуляторами деятельности нервной системы [9]. Так, например, фурановые и пиридиновые производные хромона [10–12] обладают спазмолитической активностью и способностью понижать кровяное давление. 3-(3-Пиридил)хромоны влияют на деятельность надпочечников, вызывают уменьшение секреции гидрокортизона, 3-(4-пиридил)хромоны регулируют функции гипофиза, а 3-тетразолилхромоны обладают сильным противоаллергическим действием [4, 13–20] и могут применяться при лечении астмы и сенной лихорадки. Широкий спектр биологического действия гетероциклических аналогов изофлавонов на фоне низкой токсичности дает возможность применения их в качестве эффективных медпрепаратов, что в свою очередь требует разработки препаративных методов синтеза этих соединений.

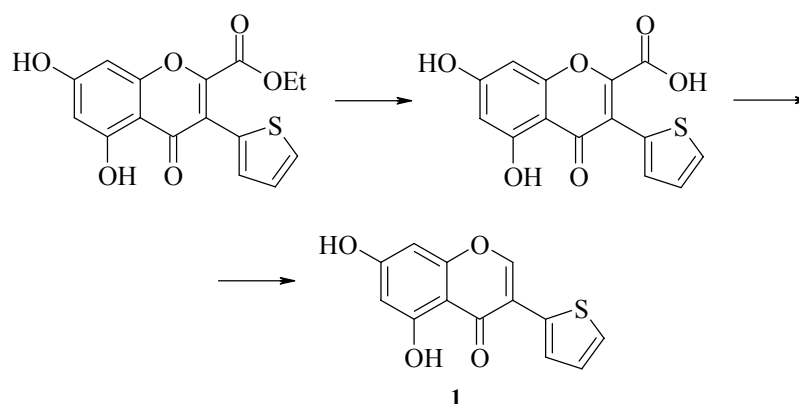
Все методы получения 3-гетарилхромонов можно разделить на две группы. Первая из них базируется на построении хромоновой системы, в основе же второй лежит "достройка" гетероцикла к готовой хромоновой системе.

Наиболее распространенный подход к синтезу природных и синтетических изофлавонов состоит в С-формилировании или С-ацилировании по метиленовой группе предшественников изофлавонов – замещенных α -арил-2-гидроксиацетофенонов (дезоксibenзоинов) – с последующей циклизацией. Этот принцип положен в основу многочисленных синтезов изофлавонов с использованием различных формилирующих и ацилирующих средств, что обусловлено, с одной стороны, доступностью исходных дезоксибензоинов, а с другой – простотой превращения этих соединений в изофлавоны [3].

Именно исходя из гетероциклического аналога *o*-гидроксиацетофенона был получен (схема 1) первый 3-гетарилхромон – 3-(2-тиенил)-5,7-дигидроксихромон **1** [21].

Схема 1





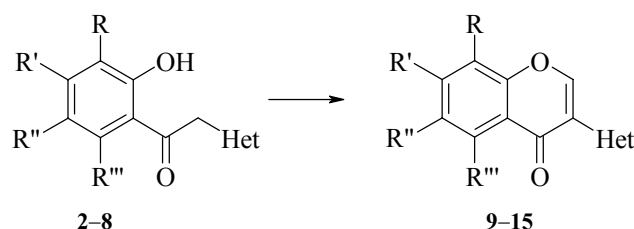
Шпет [22] первым предложил способ синтеза изофлавонов, заключающийся во взаимодействии дезоксибензоинов с этилформиатом в присутствии металлического натрия. Венкатараман использовал этот метод для получения некоторых природных изофлавонов [23, 24]. Сабо и соавторы [25] нашли, что замена натрия на *трет*-бутилат натрия в синтезе изофлавонов по Кляйзену улучшает выход и чистоту конечных продуктов. Этими исследователями был предложен механизм образования изофлавонов из 2-гидроксидезоксибензоинов и метилового эфира муравьиной кислоты в присутствии *трет*-бутилата натрия [26]. Для синтеза изофлавонов успешно применяется и другой метод Венкатарамана [27], состоящий во взаимодействии α -арил-2-гидроксиацетофенонов с этилортоформиатом в пиридине в присутствии каталитических количеств пиперидина. Этим методом с высокими выходами были получены некоторые природные изофлавоны [28]. Но для синтеза полигидроксиизофлавонов, особенно в случае конденсации Кляйзена, необходимо защищать все гидроксильные группы в исходном дезоксибензоине, кроме 2-гидроксигруппы, участвующей в образовании пиранового кольца [29]. Поэтому усилия многих химиков были направлены на поиски общего метода получения изофлавонов, не требующего введения защитных групп и их последующего снятия.

Хилей В.П. с сотрудниками на основе кетонов **2–8** разработаны методы синтеза разнообразных гетероциклических аналогов изофлавонов **9–15** (схема 2) и исследована их реакционная способность по отношению к нуклеофильным и электрофильным реагентам в ряду 3-гетарилхромонов [30–74].

В качестве общего для циклизации арил(гетарил)метилкетонов **2–8** в 3-гетарилхромоны **9–15** авторами [75] был выбран метод Венкатарамана, часто называемый этилортоформиатным методом. В подавляющем большинстве гетероциклические аналоги природных изофлавонов, у которых отсутствуют заместители в положении 2 пиранового цикла, легко образуются в результате нагревания кетонов **2–8** с этилортоформиатом в пиридине в присутствии каталитических количеств пиперидина. Было показано, что продолжительность этой реакции для упомянутых кетонов сокращается с 12 до 2–6 часов. Скорость образования изомерных соединений неодинакова. Так, для получения производных **14** достаточно нагревания реакционной смеси в течение 2–3 часов, в то время как 3-гетарилхромоны **12**, **13** требуют более длительного кипячения (5–8 часов). Хромоны, содержащие

гидроксильную группу в положении 5, образуются сразу в чистом состоянии. Соединения остальных типов целесообразно очищать через соответствующие ацетильные производные.

Схема 2



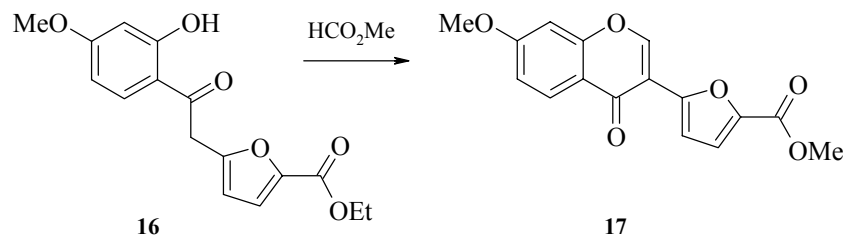
2, 9: R = R'' = R''' = H, R' = OH; **3, 10:** R = Me, R' = OH, R'' = R''' = H;
4, 11: R = R'' = H, R' = R''' = OH; **5, 12:** R = R' = OH, R'' = R''' = H;
6, 13: R = R'' = H, R' = OH, R''' = Me; **7, 14:** R = R'' = H, R' = Me, R''' = OH;
8, 15: R = R''' = H, R' = OH, R'' = Me

Het = замещенный 2-фурил, замещенные 2-, 3- и 5-бензофурилы, 1,4-бензодиоксен-6-ил, 1,3-бензодиоксол-5-ил, 3,4-дигидро-2Н-1,5-бензодиоксепин-7-ил, тиазол-4-ил, замещенные тиазол-4-илы и тиазол-5-илы, 1-фенилпиразол-4-ил, имидазол-4-ил, 1-ацетилимидазол-4-ил, 3-изоксазол-4-ил, 4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил, 5-фенил-1,3,4-тиадиазол-2-ил, 1-замещенные бензимидазол-2-илы, бензотиазол-2-ил, пиридин-3-ил, хинолин-2-ил, хинолин-8-ил

В спектрах ЯМР ^1H хромонов **13** сигналы протонов 6-Н и 8-Н практически совпадают. У производных ряда **15** оба протона фенольной части хромонового цикла проявляются в виде узких синглетов, у производных **14** – в виде слегка уширенных пиков, а у хромонов **10** протоны 5-Н и 6-Н обнаруживаются в виде дублетов с константой спин-спинового взаимодействия 8.5 Гц. 5-Гидроксихромоны **14** отличаются от изомерных соединений **9, 11** большей хроматографической подвижностью и лучшей растворимостью в малополярных и неполярных органических растворителях. В ИК-спектрах в твердой фазе они не обнаруживают поглощения группы 5-ОН, со спиртовым раствором хлорного железа дают интенсивно окрашенные комплексы. Положения сигналов групп ОН в их спектрах ЯМР ^1H почти не зависят от растворителя вследствие образования внутримолекулярного хелата. Все эти особенности можно использовать для установления структур изомерных 3-гетарилхромонов.

С целью получения фурановых и бензофурановых аналогов изофлавонов **17** с защищенной 7-ОН группой α -гетарил-2-гидрокси-4-метоксиацетофеноны **16** вводили во взаимодействие с избытком этилформиата в присутствии *трет*-бутилата натрия при 35–40°C по типу конденсации Кляйзена (схема 3).

Схема 3

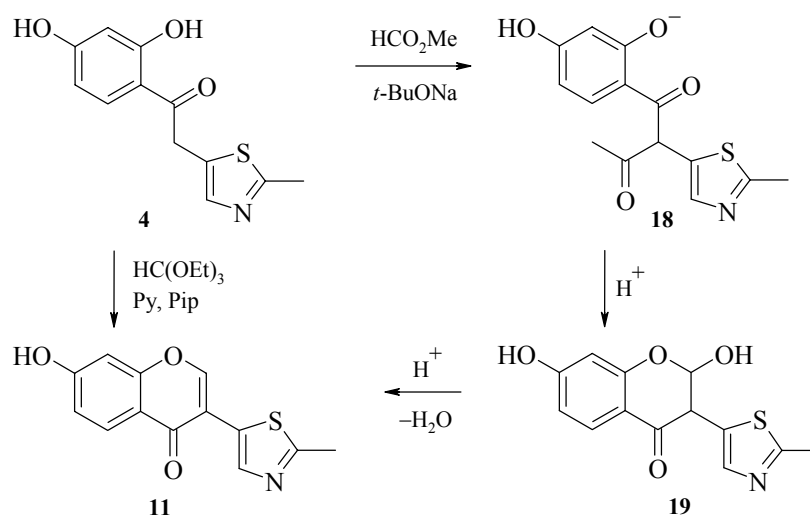


При взаимодействии кетонов **16** с метилформиатом параллельно образованию хромоновой системы происходила переэтерификация сложноэфирных групп.

Вопреки распространенному мнению [76], что в реакцию Кляйзена с метилформиатом в присутствии металлического натрия могут вступать только те полигидроксиацетофеноны, в которых защищены все гидроксигруппы кроме 2-ОН, участвующей в образовании пиранового цикла, авторам работ [58, 63] удалось ввести незащищенные α -гетарил-2,4-дигидроксиацетофеноны **2** в реакцию со сложными эфирами муравьиной кислоты в присутствии *трет*-бутилата натрия и после обработки реакционной смеси 1%-ным раствором соляной кислоты получить соответствующие 7-гидрокси-3-гетарилхромоны **9**, однако выходы продуктов оказались несколько ниже, чем в случае использования в качестве исходных соединений кетонов с защищенной 4-гидроксигруппой.

Для получения 3-(4-тиазолил)хромонов **11**, не содержащих заместителей в положении 2, были использованы два способа (схема 4).

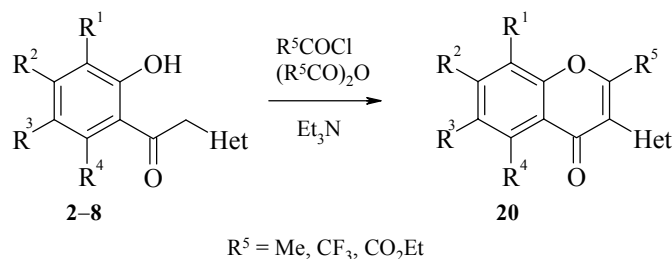
Схема 4



По одному из них кетоны **4** обрабатывали избытком метил- или этилформиата по типу конденсации Кляйзена [25, 63] с последующей циклизацией α -формил-ацетофенонов **18** в хромоны **11** через промежуточные 2-гидроксихромоны **19**. По второму способу, заключающемуся в нагревании кетонов **4** с этилортоформиатом в пиридине в присутствии каталитических количеств пиперидина [27], образование хромоновой системы происходило сразу, и хромоны **11** были выделены непосредственно из реакционной смеси без дополнительной обработки. Оба метода дали практически одинаковые выходы 3-(4-тиазолил)хромонов [60, 64].

Взаимодействие кетонов **2–8** с уксусным, трифторуксусным ангидридами или этоксилилхлоридом в присутствии органических оснований (пиридин, триэтиламин) в мягких условиях приводит к образованию 3-гетарилхромонов с метильной, трифторметильной или этоксикарбонильной группами в положении 2 хромонового ядра (схема 5).

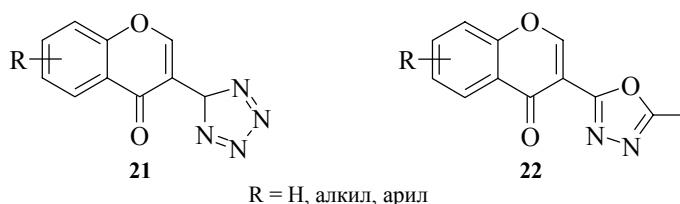
Схема 5



Первоначально [77, 78] этот синтез осуществляли нагреванием 2-гидроксидезоксибензоина с избытком ангидрида карбоновой кислоты в присутствии натриевой соли этой кислоты. Детальное исследование показало, что вместо натриевых солей карбоновых кислот могут быть использованы органические основания (триэтиламин, N-этилпиперидин) [79]. В таком варианте реакцию можно проводить с рассчитанным количеством ангидрида и получать 2-алкилизифлавоны с выходами, близкими к количественным.

На многочисленных примерах было замечено, что взаимодействие уксусного ангидрида с α -гетарил-2,4-дигидроксиацетофенонами протекает быстрее и в более мягких условиях, чем с аналогичными производными дезоксибензоина [79]. Например, реакция уксусного ангидрида с фурановыми и бензофурановыми производными 2,4-дигидроксиацетофенона происходит при температуре 90–100°C и завершается за 20–30 минут. Повышенная реакционная способность таких кетонов обусловлена большей активностью метиленовой группы в их молекулах по сравнению с аналогичной группой в соответствующем 2-гидроксифенилбензилкетоне. Активность метиленовых групп исследуемых кетонов зависит от природы гетероциклического заместителя. Особенно отчетливо проявляется активирующее влияние электроноакцепторных гетероциклов в реакциях, приводящих к образованию производных 2-метил-3-гетарилхромонов. Так, взаимодействие уксусного или трифторуксусного ангидридов с α -(2-пиридил)-, α -(2-тиазолил)-, α -(2-хинолил)- и α -(2-бензимидазолил)-2,4-дигидроксиацетофенонами гладко про-

текает в среде пиридина при комнатной температуре с образованием 2-метил-3-гетарил-7-ацетоксихромонов, в то время как для осуществления аналогичной циклизации α -арил-2,4-дигидроксиацетофенонов [79] необходимо длительное нагревание при температуре 140–160°C в среде триэтиламина, более сильного основания, чем пиридин. Из замещенных в бензольном кольце α -(1-тетразолил)-2-гидроксиацетофенонов были получены 3-(1-тетразолил)хромоны **21** [20]. При взаимодействии 3-(1*H*-тетразолил-5)хромона **21** с уксусным ангидридом получен 3-(2-метил-1,3,4-оксадиазолил-5)хромон **22** [14].

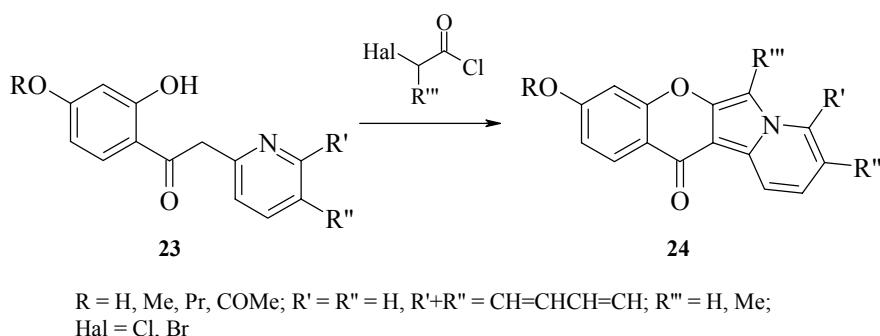


Применение этоксалилхлорида для ацилирования дезоксибензоинов позволяет легко и с хорошими выходами синтезировать сложные эфиры изофлавонов-2-карбоновых кислот [80]. Образование сложных эфиров фенолов в условиях реакции позволяет использовать полигидроксидезоксибензоины, в том числе и производные флороглюцина [81], без предварительной защиты гидроксильных групп. Этоксалильная защита легко снимается при выливании реакционной смеси в воду. Незамещенные в положении 2 изофлавоны можно получить омылением и последующим декарбоксилированием 2-карбэтоксиизофлавонов [82].

Реакция этоксалилхлорида с α -гетарил-2,4-дигидроксиацетофенонами **2–8** проходит в очень мягких условиях, при температуре 0°C, катализируется пиридином, и с высоким выходом приводит к 2-этоксикарбонил-3-гетарилхромонам **20**.

В случае замещенных α -(2-пиридил)- или α -(2-хинолил)ацетофенонов **23** с хлорангидридами α -галогенокислот происходит дальнейшая гетероциклизация по атому азота гетарильного заместителя с образованием соответственно 12*H*-хромено[3',2'-3,4]пирроло[1,2-*a*]хинолин-12-онов [83] или 12*H*-хромено-[2,3-*c*]индолизин-12-онов **24** [84] (схема 6).

Схема 6



Бекет и Эллис показали [85], что если в реакции 2-гидроксиацетофенонов с уксусным ангидридом в присутствии ацетата натрия [78] или триэтиламина [79] вместо уксусного ангидрида использовать уксусномуравьиный ангидрид в присутствии формиата натрия, то можно с высокими выходами получать незамещенные по положению 2 хромоны. Таким способом была осуществлена циклизация в хромоны 2-гидроксиацетофенонов, содержащих в α -положении сильные электроноакцепторные заместители (например, NO_2 , SO_2CH_3 , SOCH_3 , COCH_3). Электроноакцепторные группы, как известно, увеличивают подвижность атомов водорода α -метиленового звена кетона и тем самым облегчают циклизацию 2-гидроксиацетофенонов в соответствующие хромоны при действии циклизующего агента.

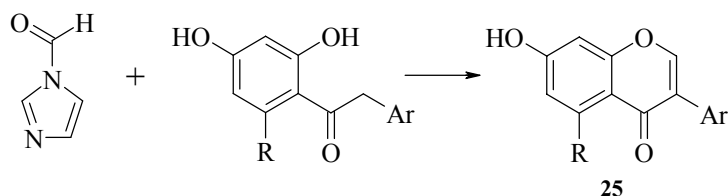
В работах [86, 87] найдены условия препаративной циклизации под воздействием уксусномуравьиного ангидрида кетонов **2–8**, содержащих в α -положении различные по силе электроноакцепторные заместители как ароматические, так и гетероциклические: α -(2-пиридил), α -(2-хинолил), α -(4-метил-2-тиазолил), α -(4-фенил-1,2,4-триазол-3-ил), α -(4-нитрофенил)- α -(4-имидазолил), α -(4-тиазолил), α -(2-метил-4-тиазолил), α -фенил, α -(2-бензофурил), α -(5-этоксикарбонил-2-фурил), α -(4-метоксифенил) и α -(3,4-этилендиоксифенил), что позволило рекомендовать уксусномуравьиный ангидрид как удобный и эффективный реагент для получения изофлавонов и их гетероциклических аналогов.

Важно отметить, что этот реагент в присутствии формиата натрия или триэтиламина был успешно применен для одностадийного синтеза 5,7-дигидроксиизофлавонов, получение которых представляет собой особую проблему, так как многие простые и широко распространенные способы образования хромоновой системы в данном случае не эффективны [86]. На протяжении многих лет незамещенные по положению 2 5,7-дигидроксиизофлавоны получали в несколько стадий, исходя из α -фенил-2,4,6-тригидроксиацетофенонов, через 2-карбокси-5,7-дигидроксиизофлавоны с их последующим декарбоксилированием [81].

В отдельных случаях при получении природных изофлавонов и их гетероциклических аналогов были применены и другие известные методы.

Известен одностадийный метод получения изофлавонов **25**, заключающийся в реакции 2-гидроксидезоксибензоинов с N-формилимидазолом [88] (схема 7).

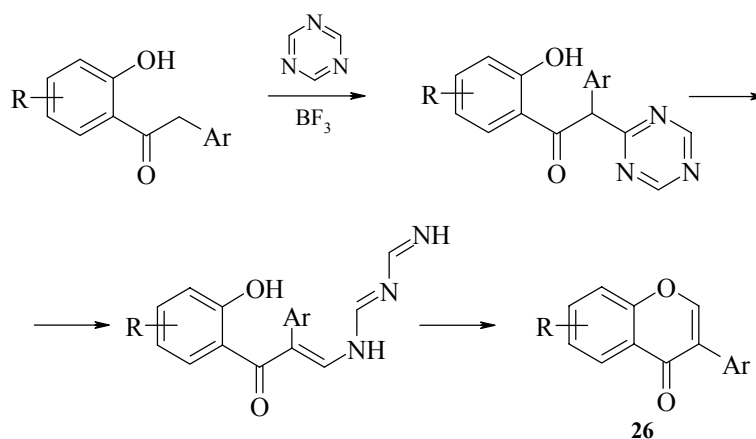
Схема 7



Весьма ценно то, что метод носит общий характер, не требует защиты гидроксильных групп в ядрах дезоксибензоина и позволяет получать природные изофлавоны с флороглюциновым расположением гидроксигрупп. Выходы изофлавонов составляют 65–75%.

Для синтеза изофлавонов **26** был применен *сим*-триазин, который реагирует с 2-оксидезоксибензоинами в присутствии эфира трифтористого бора [89] (схема 8).

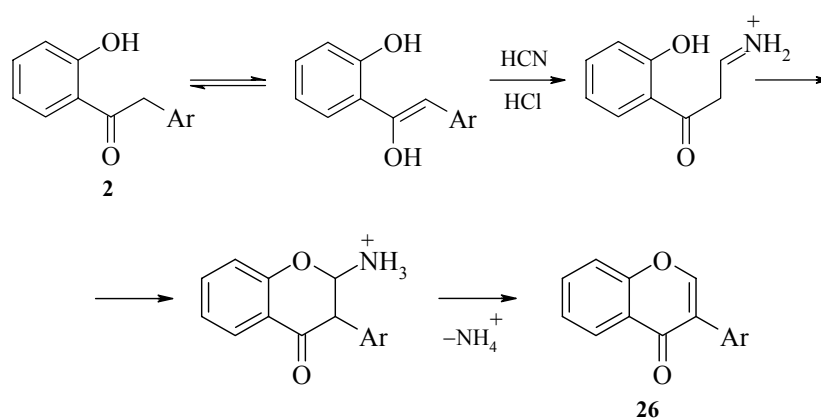
Схема 8



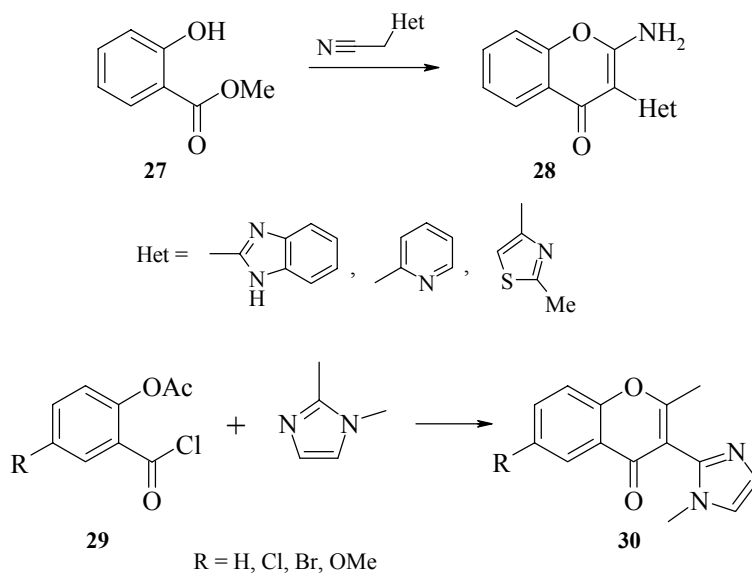
В качестве еще одного гетероциклического формилирующего агента описано применение гексаметилентетрамина [90].

Фаркаш с сотрудниками для синтеза изофлавонов применили формилирование 2-гидроксидезоксибензоинов при помощи цианистого цинка в присутствии хлористого водорода [91, 92] (схема 9).

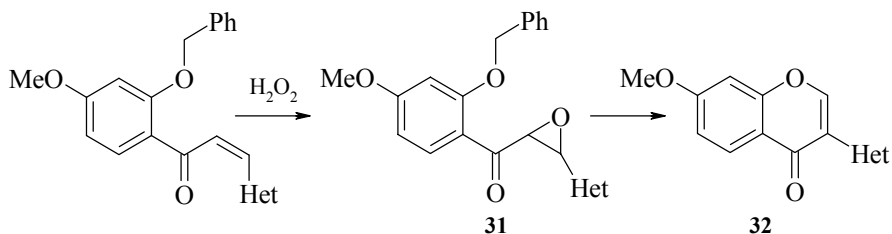
Схема 9



Гетарилхромоны **28** и **30** получались в результате одностадийного синтеза из производных салициловой кислоты **27** и **29** и соответственно α -гетарилацетонитрилов [93, 94] или 1,2-диметилимидазолов (схема 10).



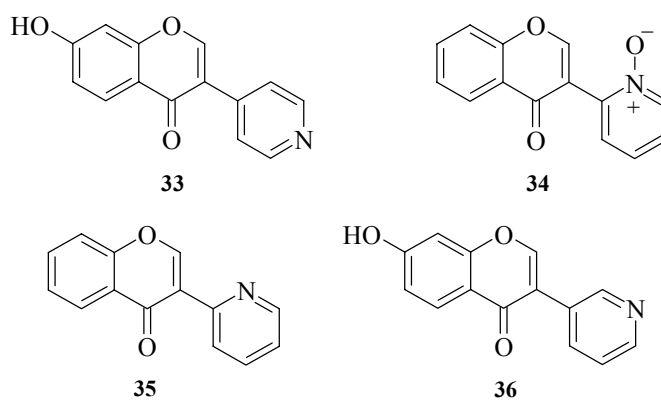
Хилей В.П. и сотрудниками разработан метод получения 7-метоксизамещенных 3-гетарилхромонов **32** перегруппировкой эпоксидов халконов **31** под действием кислот Льюиса. Лучшие выходы продуктов получены при использовании эфирата трехфтористого бора [56, 71–73] (схема 11).



Подводя общий итог рассмотрения способов синтеза 3-гетарилхромонов, основанных на циклизации разнообразных α -гетарил-2-гидроксиацетофенонов, можно заключить, что последние являются очень удобными, своеобразными, даже бесценными предшественниками гетероциклических аналогов природных изофлавоноидов. В подавляющем большинстве методов переход от предшественников к целевым 3-гетарилхромонам осуществляется в одну стадию и с высокими выходами.

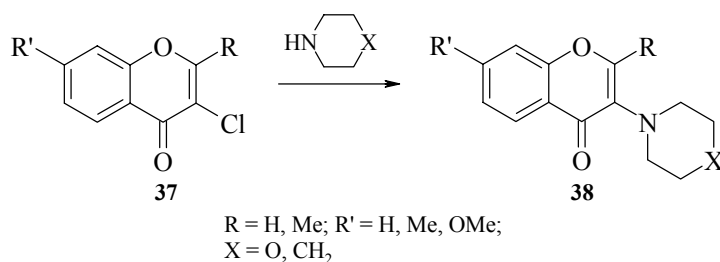
Теперь рассмотрим методы получения 3-гетарилхромонов, основанные на достройке гетероцикла к готовой хромоновой системе.

В 1963 году в бельгийском патенте [95] были описаны пиридиновые аналоги изофлавонов, не содержащие гидроксильной группы в бензольном кольце хромона **34**, **35**, и соединения **33**, **36** с гидроксильной группой в положениях 5 или 7 хромонового ядра.



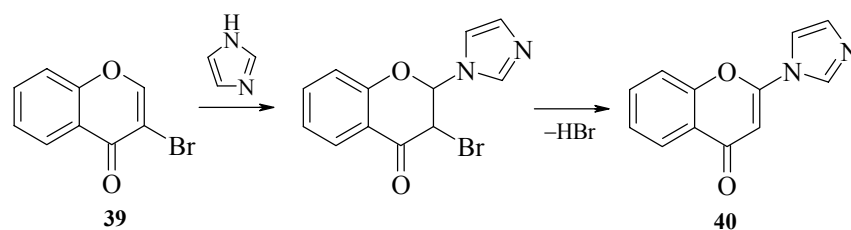
3-Хлорхромоны **37** явились удобными исходными соединениями для получения пиперидиновых и морфолиновых аналогов изофлавонов **38** [96–99] (схема 12).

Схема 12

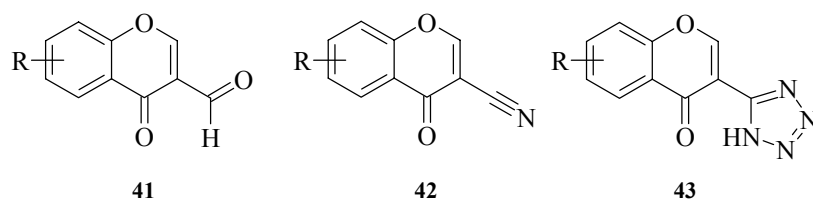


При взаимодействии 3-бромхромона **39** и имидазола последний присоединяется по Михаэлю с образованием 2,3-дигидро-2-(1-имидазолил)-3-бромхромона, который в результате дегидробромирования превращается в 2-(1-имидазолил)хромон **40** [100] (схема 13).

Схема 13

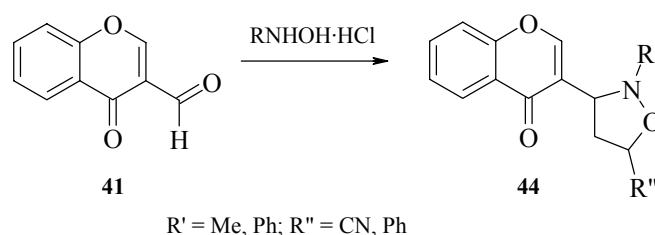


В работах японских и американских исследователей изучались тетразольные аналоги изофлавонов. В качестве исходных соединений для их синтеза использовались замещенные 3-формилхромоны **41**, реакция которых с солянокислым гидроксиламином в спирте в присутствии соляной кислоты приводит к соответствующим нитрилам **42** хромон-3-карбоновой кислоты. В результате взаимодействия последних с азидом натрия в присутствии хлористого алюминия в тетрагидрофуране образуются 3-(1*H*-тетразолил-5)хромоны **43** [4, 14, 15], содержащие в бензольном кольце разнообразные заместители.



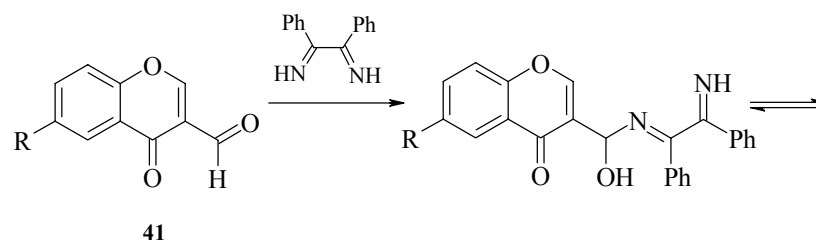
Авторы [101] получили 3-изоксазолидинилхромоны **44** взаимодействием 3-формилхромонов **41** и гидрохлорида метил- или фенилгидроксилamina (схема 14).

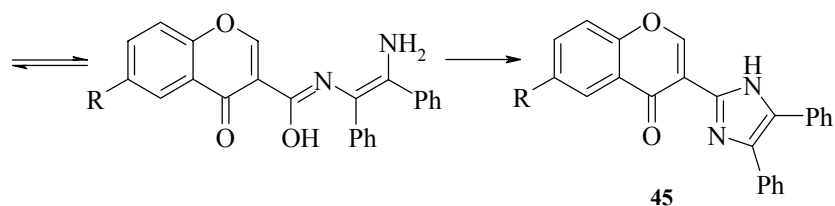
Схема 14



Исходя из бензопиран-3-карбальдегидов **41** были получены имидазольные аналоги изофлавонов **45** [102] с выходом 63%. Реакция проходит при кипячении 3-формилхромона, бензила и ацетата аммония в соотношении 1 : 2 : 4 в ледяной уксусной кислоте [102, 103] (схема 15).

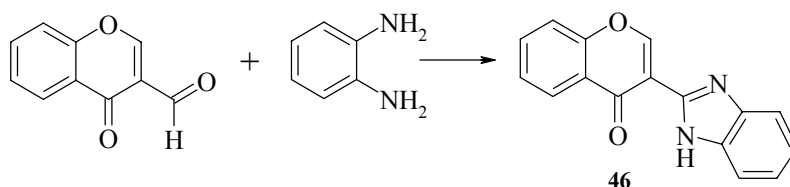
Схема 15





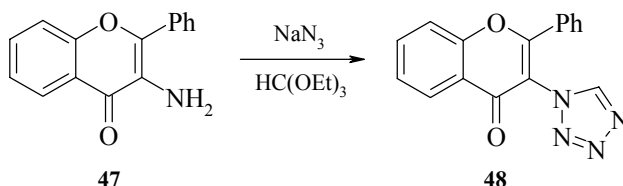
В аналогичной реакции с *o*-фенилендиамином 3-формилхромон превращается через образование промежуточного дибензотетраазациклотетрадекатетраена в 3-(бензимидазол-2-ил)хромон **46** [104] (схема 16).

Схема 16



При взаимодействии 3-аминофлавона **47** с азидом натрия и триэтилортоформиатом синтезирован 3-(1-тетразолил)-2-фенилхромон **48** [80] (схема 17).

Схема 17



Литература

1. Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T.C., *Pharmacol. Rev.* **2000** 52 (4) 673.
2. Mongelli N., Рамвелл П.В., Шеррат Г.С., Леонард В.Е., в кн. *Биохимия фенольных соединений*, под ред. Харборн Дж., М.: Мир, 1968, с. 355.
3. Казаков А.Л., Хиля В.П., Межеричкий В.В., Литкеи Ю., *Природные и модифицированные изофлавоноиды*, Изд-во Ростовского университета, 1985.
4. Nohara A., Ishiguro T., Kuriki H., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1977** 20 141.
5. Cozzi P., Branzoli U., Lovisolo P., *et al.*, *J. Med. Chem.* **1986** 29 404.
6. Хиля В.П., Казаков А.Л., Голубушина Г.М. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1981** 15 (11) 40.

7. Cozzi P., Branzoli U., Mongelli N., *et al.*, Fr. Patent 2 477 545; *Chem. Abstr.* **1982** 96 122508.
8. Cozzi P., Pillan A., Lovisolo P., Belg. Patent 893 917; *Chem. Abstr.* **1983** 99 5629.
9. Kapoor R.P., Sharma V.P., Singh Om.V., Garg C.P., *Indian J. Chem., Sect. B* **1991** 30 1152.
10. Dutch Patent 70 267; *Chem. Abstr.* **1953** 47 6445h.
11. Wander A., GB Patent 728 767; *Chem. Abstr.* **1956** 50 7876i.
12. Schmutz J., Hirt R., Küzle F., *et al.*, *Helv. Chim. Acta* **1953** 36 (3) 620.
13. Курохара А., Умэтани Т., Мино Я., Патент Японии 51-18 955; *РЖХим.* **1977** 8О113П.
14. Nohara A., Ishiguro T., Kuriki H., Sanno Y., Патент Англии 1 540 391; *РЖХим.* **1979** 18О178П.
15. Strandtmann M., Cohen M.P., Klutchko S., Shavel J., Патент США 4 116 971; *РЖХим.* **1979** 7О178П.
16. Kato T., Nohara A., Kavarasaki T., Sanno Y., *J. Takeda Res. Lab.* **1980** 37 (3/4) 195.
17. Strandtmann M., Cohen M.P., Klutchko S., Shavel J., Ger. Patent 2 840 930; *Chem. Abstr.* **1980** 93 46687c.
18. Nohara A., Umetahi T., Sanno Y., Патент США 4 151 180; *РЖХим.* **1979** 21О140П.
19. Strandtmann M., Cohen M.P., Klutchko S., Shavel J., Заявка Франции 7 827 407; *РЖХим.* **1981** 9О89П.
20. Като Т., Нохара А., Кавахарадзаки Т., Савва Й., Заявка Японии 53-116 376; *РЖХим.* **1979** 15О173П.
21. Gronowitz S., Ekman R., *Arkiv Kemi* **1960** 17 (9) 93; *Chem. Abstr.* **1961** 55 27294f.
22. Spath E., Lederer E., *Ber.* **1930** 63 743.
23. Mahal H.S., Rai H.S., Venkataraman K., *J. Chem. Soc.* **1934** 1120.
24. Joshi P.C., Venkataraman K., *J. Chem. Soc.* **1934** 513.
25. Szabo V., Borbely Sz., Farkas B., Tolnai S., *Magy. Kém. Foly.* **1975** 81 (5) 220.
26. Szabo V., Borbely Sz., *Magy. Kém. Foly.* **1976** 82 (6) 259.
27. Sethe V.R., Venkataraman K., *Curr. Sci.* **1949** 18 373.
28. Szantho V., Farkas L., *Acta Chim. Acad. Sci. Hung.* **1959** 19 (2-3) 217.
29. Karmarkar S.S., *J. Sci. Ind. Res.* **1961** 20 (7) 334.
30. Хиля В.П., Сабо В., Гришко Л.Г. и др., *ЖОрХ* **1973** 9 (12) 2561.
31. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Сабо В., *ХГС* **1972** (10) 1317.
32. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Шевченко Л.И. и др., *ХГС* **1973** (9) 1202.
33. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Жирова Т.И., Купчевская И.П., *Укр. хим. журн.* **1978** 44 (10) 1081.
34. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Сухаренко Н.В., Сабо В., *ЖОрХ* **1972** 8 (5) 1085.
35. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Гонтарь Л.Л., Сабо В., *ХГС* **1972** (10) 1324.
36. Хиля В.П., Марченко Т.В., Гришко Л.Г., *ДАН УССР, Сер. Б* **1977** (6) 528.
37. Moldenhauer O., Trautmann G., Pfluger R., Döser H., *Liebigs Ann. Chem.* **1953** 580 176.
38. Gaertner R., *J. Am. Chem. Soc.* **1951** 73 4400.
39. Weinstein B., Craig A.I.R., *J. Org. Chem.* **1976** 41 (5) 875.
40. Sasamoto M., *Chem. Pharm. Bull.* **1960** 30 (8) 324.

41. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Вихман Д.В., *Хим.-фарм. журн.* **1976** 10 (8) 74.
42. Хиля В.П., Ткачук Т.М., Купчевская И.П., Голубушина Г.М., *ДАН УССР, Сер. Б* **1980** (5) 61.
43. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Соколова Т.Н., Сабо В., *ЖОрХ* **1973** 9 (12) 2572.
44. Горбуленко Н.В., Голубушина Г.М., Купчевская И.П., Хиля В.П., *ДАН УССР, Сер. Б* **1978** (7) 623.
45. Хиля В.П., Белашова И.Г., Голубушина Г.М., *ДАН УССР, Сер. Б* **1978** (3) 257.
46. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Соколова Т.Н., *ХГС* **1975** (12) 1593.
47. Хиля В.П., Купчевская И.П., Салихова А.И. и др., *ХГС* **1977** (9) 1180.
48. Купчевская И.П., Хиля В.П., *ДАН УССР, Сер. Б* **1979** (2) 119.
49. Купчевская И.П., Хиля В.П., *ДАН УССР, Сер. Б* **1978** (3) 236.
50. Хиля В.П., Корнилов М.Ю., Купчевская И.П., Вакуленко В.Ф., *Укр. хим. журн.* **1978** 44 (3) 265.
51. Хиля В.П., Вакуленко В.Ф., Купчевская И.П., *ХГС* **1979** (1) 25.
52. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Давидкова Т.Л., *ХГС* **1980** (7) 892.
53. Хиля В.П., Казаков А.Л., Голубушина Г.М. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1981** 15 (11) 40.
54. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Жуль Т.И., *ХГС* **1976** (8) 1108.
55. Гришко Л.Г., Корнилов М.Ю., Хиля В.П., *ЖОрХ* **1974** 10 (6) 1277.
56. Хиля В.П., Ясникова Н.А., Казаков А.Л., Голубушина Г.Л., *Укр. хим. журн.* **1982** 48 (7) 765.
57. Корнилов М.Ю., Хиля В.П., Гришко Л.Г., *ЖОрХ* **1973** 9 (12) 2568.
58. Сабо В., Гришко Л.Г., Борбей С., Хиля В.П., *ХГС* **1975** (2) 174.
59. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Жирова Т.И. и др., *Хим.-фарм. журн.* **1980** 14 (1) 24.
60. Хиля В.П., Сабо В., Гришко Л.Г. и др., *ХГС* **1975** (8) 1030.
61. Хиля В.П., Купчевская И.П., Казаков А.Л. и др., *ХГС* **1982** (3) 321.
62. Гришко Л.Г., Жирова Т.И., Хиля В.П., *Укр. хим. журн.* **1980** 46 (9) 948.
63. Szabo V., Borbely Sz., Grishko L.G., Chilya V.P., *Magy. Kém. Foly.* **1976** 82 (6) 263.
64. Szabo V., Chilya V.P., Grishko L.G., Babichev F.S., *Magy. Kém. Foly.* **1977** 83 (6) 274.
65. Хиля В.П., Ясникова Н.А., Казаков А.Л., Голубушина Г.М., *ДАН УССР, Сер. Б* **1981** (5) 60.
66. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Сабо В., *ХГС* **1972** (10) 1321.
67. Хиля В.П., Грабовская В.В., Бабичев Ф.С., *ХГС* **1975** (8) 1146.
68. Хиля В.П., Гришко Л.Г., Бабичев Ф.С., *ХГС* **1976** (11) 1474.
69. Гришко Л.Г., Купчевская И.П., Хиля В.П., *ДАН УССР, Сер. Б* **1978** (6) 518.
70. Хиля В.П., Голубушина Г.М., Мейта Е.Н., Корнилов М.Ю., *ДАН УССР, Сер. Б* **1980** (4) 57.
71. Гришко Л.Г., Туров А.В., Спасенов М.Г., Хиля В.П., *ХГС* **1981** (9) 1202.
72. Гришко Л.Г., Туров А.В., Потрусаева И.А., Хиля В.П., *Укр. хим. журн.* **1983** 49 (2) 174.
73. Grishko L., Turov A., Khilya V., et al., *Acta Chim. Hung.* **1983** 112 (4) 401.
74. Litkei Gy., Patonay T., Bognar R., et al., *Pharmazie* **1984** 39 (11) 741.
75. Sethe V.R., Venkataraman K., *Curr. Sci.* **1949** 18 373.
76. Ollis W.D., in *The Chemistry of Flavonoids Compounds*, Geissman T.A., Ed., New York: Pergamon Press, 1962, p. 385.

77. Allan J., Robinson R., *J. Chem. Soc.* **1924** 2192.
78. Baker W., Robinson R., *J. Chem. Soc.* **1925** 1981.
79. Szabo V., Farkas E., Levai A., *Acta Phys.-Chim. Debrecina* **1969–70** 15/16 191.
80. Baker W., Chadderton J., Harborne J.B., Ollis W.D., *J. Chem. Soc.* **1953** (6) 1852.
81. Baker W., Harborne J.B., Ollis W.D., *J. Chem. Soc.* **1953** (6) 1860.
82. Farooq M.O., Rahman W., Piyas M., Jehan S., *Chem. Ber.* **1961** 94 (8) 1996.
83. Купчевская И.П., Хиля В.П., *ДАН УССР, Сер. Б* **1981** (6) 66.
84. Купчевская И.П., Хиля В.П., *ДАН УССР, Сер. Б* **1981** (7) 46.
85. Bechet G.J.D., Ellis G.P., *Tetrahedron Lett.* **1976** (9) 719.
86. Пивоваренко В.Г., Хиля В.П., Бабичев Ф.С., *ДАН УССР, Сер. Б* **1985** (4) 59.
87. Пивоваренко В.Г., Хиля В.П., *ДАН УССР, Сер. Б* **1985** (7) 44.
88. Krishnamurty H.G., Prasad J.S., *Tetrahedron Lett.* **1977** 35 3071.
89. Kabbe H.J., Widdig A., *Angew. Chem.* **1982** 94 245.
90. Fukui K., Nakayama M., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1965** 38 1803.
91. Farkas L., *Ber.* **1957** 90 2940.
92. Kawase Y., Sekiba T., Fukui K., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1958** 31 997.
93. Литенко В.А., Воловенко Ю.М., Бабичев Ф.С., *Укр. хим. журн.* **1983** 49 1202.
94. Воловенко Ю.М., Бабичев Ф.С., Литенко В.А., А. с. СССР 883 040; *Chem. Abstr.* **1982** 96 181148.
95. William W., Bencze L., Belg. Patent 633 436; *Chem. Abstr.* **1964** 61 1840.
96. Winter C.W., Hamilton C.S., *J. Am. Chem. Soc.* **1952** 74 3999.
97. Colonge J., Guyot A., *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958** (3) 329.
98. Rastagi M.K., Chaudhary K., Kapoor R.P., Garge C.P., *Indian J. Chem., Sect. B* **1979** 17 (1) 34.
99. Rastagi M.K., Chaudhary K., Kapoor R.P., Garge C.P., *Indian J. Chem., Sect. B* **1978** 16 (10) 895.
100. Cozzi P., Pillan A., *J. Heterocycl. Chem.* **1985** 22 441.
101. Baruah A.K., Prajapati D., Sandhu J.S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987** (9) 1995.
102. Ghosh C.K., Sinha Roy D.K., *Indian J. Chem., Sect. B* **1978** 16 (8) 727.
103. Ghosh C.K., Mitra A.K., Parta A., *J. Indian. Chem. Soc.* **1980** 57 450.
104. Фрасинюк М.С., Хиля В.П., *ХГС* **1999** (1) 3.

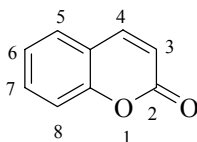
Гетарилкумарины: методы синтеза

Хиля В.П., Шаблыкина О.В., Ищенко В.В.

Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко
01033, Киев, ул. Владимирская, 64

Введение

Кумарины или 2-Н-1-бензопиран-2-оны впервые выделены из растительного сырья (наиболее высокое содержание в растениях семейства зонтичных, рутовых, пасленовых и бобовых), где содержатся в виде гликозидов. Нашли применение в медицине (антикоагулянты), в пищевой и парфюмерной промышленности. Синтетические кумарины и их аналоги используются как флуоресцентные зонды и метки для биологических исследований, как антибиотики, антиаллергены, фунгициды. Таков далеко не полный перечень их возможного применения.



В последнее время исследования в области химии гетероциклических соединений ведутся в направлении синтеза и модификации кумариновой системы путем введения в молекулу гетероциклического фрагмента. Настоящая статья посвящена обзору работ по улучшению и разработке новых методов синтеза кумаринов с гетероциклическими заместителями.

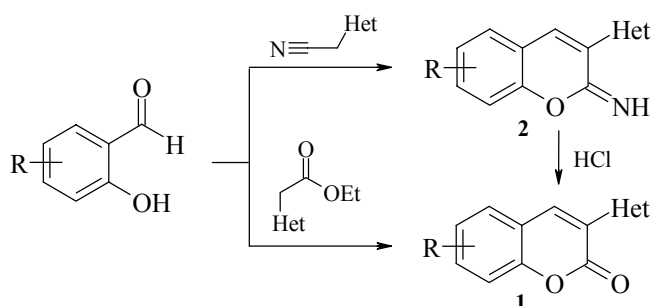
Методы синтеза 3-гетарилкумаринов

Методы синтеза гетарилкумаринов, веществ, содержащих как минимум две гетероциклические системы, можно разделить на две группы: 1) "пристройка" кумариновой системы к другому гетероциклу; 2) образование гетероциклического остатка как заместителя в производном кумарина.

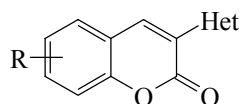
Синтез кумаринового фрагмента конденсацией по Кневенагелю, заключающийся во взаимодействии салициловых альдегидов или их производных и веществ с активной метиленовой группой, например, замещенных ацетонитрилов является наиболее универсальным способом синтеза кумаринов с различными гетероциклическими заместителями в любом положении системы кумарина. Конденсацией салициловых альдегидов и гетарилацетонитрилов или же соответствующих им сложных эфиров (сами гетарилзамещенные уксусные кислоты используют редко) в этиловом или изопропиловом спирте с добавлением в качестве катализатора основания, как правило, пиперидина, получены 3-гетарилкумарины **1**, где Het = 2-пиридил [1, 2], замещенный 2-пиридил [3], 3- и 4-пиридил [1], 2-тиазолил с

различными заместителями [4–6], замещенный 4-тиазолил [4], 1,2,4-триазол-1-ил [7], 1,2,4-триазол-3-ил [8], 1,3,4-оксадиазол-2-ил [9, 10], 1,3,4-тиадиазол-2-ил [11], бензимидазол-2-ил [12, 13], N-метилбензимидазо-2-лил [14], бензоксазол-2-ил и бензтиазол-2-ил [2], 2-хиназолин-4-он [15], а также бензодиоксотиадазин-3-ил [16]. Использование гетарилацетонитрилов приводило к образованию 2-иминокумаринов **2**, которые превращались в кумарины путем кислотного гидролиза: кипячением в системе спирт–вода–соляная кислота (схема 1).

Схема 1



Этот же способ применялся и авторами [17], где кроме кумаринов (**3f**, **i**, **j**; **4a–j**; **5f**; **6f**; **7f–h**; **8f**; **9b**, **c**, **f–j**; **10c**, **f–j**; **11f–j**; **12b**, **c**, **f–j**) были получены и некоторые иминокумарины.



3f, **i**, **j**; **4a–j**; **5f**; **6f**; **7f–h**; **8f**; **9b**, **c**, **f–j**; **10c**, **f–j**; **11f–j**; **12b**, **c**, **f–j**

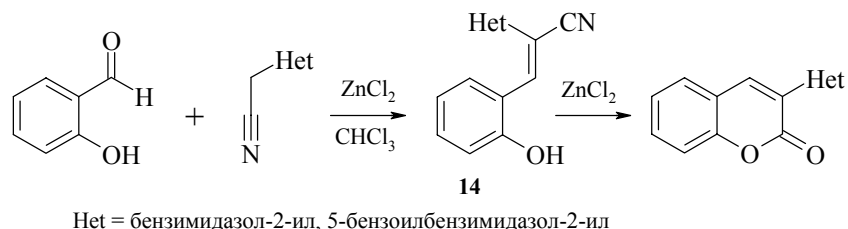
3 R = H; **4** R = 7-OH; **5** R = 8-OH; **6** R = 7,8-(OH)₂; **7** R = 8-OMe;
8 R = 8-OEt; **9** R = 6-NO₂; **10** R = 6-Cl; **11** R = 6,8-Cl₂; **12** R = 6-Br;
a Het = 4-метилтиазол-2-ил; **b** Het = 4-(4-бромфенил)тиазол-2-ил;
c Het = 4-(3-нитрофенил)тиазол-2-ил; **d** Het = 4-(3,4-метилendioксифенил)тиазолил-2-ил;
e Het = 2,4-диметилтиазол-5-ил; **f** Het = бензтиазол-2-ил; **g** Het = бензимидазол-2-ил;
h Het = N-метилбензимидазол-2-ил; **i** Het = 2-пиридил; **j** Het = 2-хинолил

При взаимодействии салицилового альдегида и HetCH₂CN в изопропиловом спирте в присутствии пиперидина выделен 3-гетарилиминокумарин. Использование в качестве растворителя 96% этанола приводило к смеси кумарина и иминокумарина, хотя могло показаться предпочтительным в случае соединений **4b–d**, **9b**, **c**, **10c**, **12b**, **c** из-за меньшей растворимости исходных веществ в *i*-PrOH. Гидролиз иминокумаринов или упомянутой смеси проводился в разбавленной серной кислоте.

При проведении конденсации 4-гидроксibenзальдегида с имидазолилацетонитрилами в кипящем хлороформе в присутствии ZnCl₂ выделены промежуточные

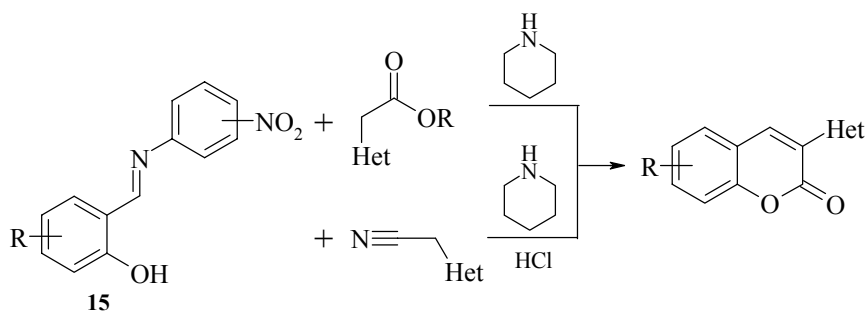
арилденацетонитрилы **14**, которые замыкались в кумарины дополнительным нагреванием с ZnCl_2 [18] (схема 2).

Схема 2



В результате конденсации гетарилацетонитрилов или сложных эфиров с производными салициловых альдегидов – основаниями Шиффа **15** – в этаноле в присутствии пиперидина с выходом 40–90% получены 3-гетарилкумарины [19] (схема 3).

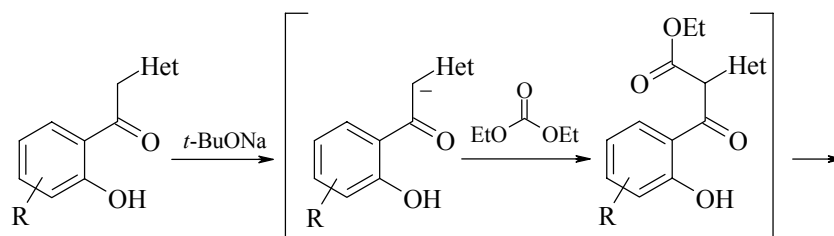
Схема 3

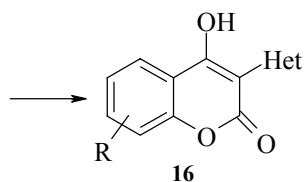


В работе [7] описана реакция 4-ацетиламиносалицилиденанилина с (1,2,4-триазол-1-ил)- или (имидазол-1-ил)уксусной кислотой, идущая при нагревании (12 ч) в уксусном ангидриде в присутствии ацетата натрия, которая приводит к соответствующим 1-(кумарин-3-ил)гетероциклам.

Конденсацией гетарилзамещенных *o*-гидроксиацетофенонов по Кляйзену получены 4-гидрокси-3-(2-фурил)кумарины **16** [20, 21] (схема 4).

Схема 4

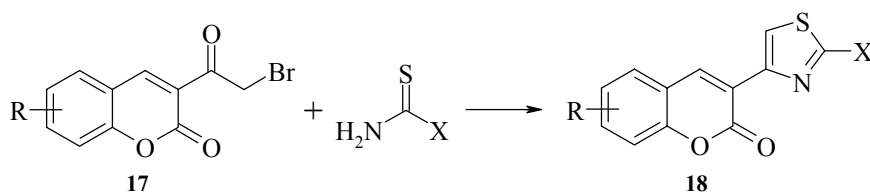




Het = 5-карбэтокси-2-фурил, 2-бензофурил

Часто в качестве синтонов используют различные производные кумаринов. Одним из них является 3-(бромацетил)кумарин **17**, конденсация которого с веществами, содержащими группу CSNH₂, при кратковременном нагревании в спирте приводит к 3-(2-X-тиазол-4-ил)кумарином **18**, причем если X = CH₂CN, то такие соединения реагируют по Кневенагелю с салициловыми альдегидами, образуя 2,4-(дикумарин-3-ил)тиазолы [22] (схема 5).

Схема 5



R = H, 5,6-бензо, 7-Et₂N;

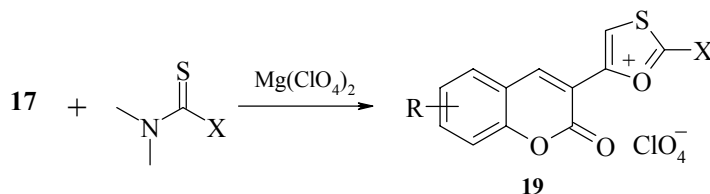
X = NH₂, NHNH₂, CSNMe₂, CH₂CN, N(CH₂)₄, Ph, 4-MeC₆H₄,

3,4-MeOC₆H₃, 4-(Me₂N)C₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-[N(CH₂)₄]C₆H₄

Аналогичная методика получения 3-(тиазол-4-ил)кумаринов приводится в работах [4, 23–28].

Нагреванием соединений **17** с эквимольным количеством Me₂N-CS-X в уксусном ангидриде в присутствии Mg(ClO₄)₂ получены замещенные перхлораты 5-(кумарин-3-ил)оксатиолия **19** [22] (схема 6).

Схема 6

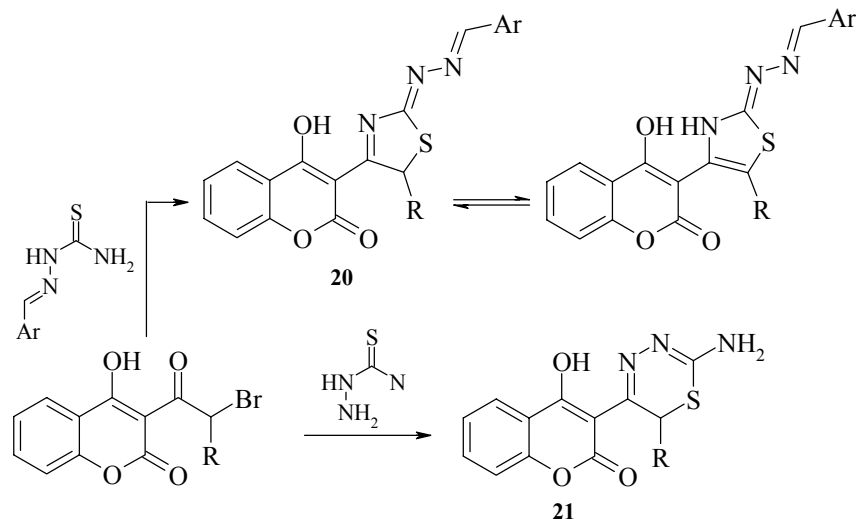


R = H, 5,6-бензо, 7-Et₂N; X = Me₂N, Ar

3-(Индол-3-ил)кумарины получают при взаимодействии ацилкумаринов **17** с фенилгидразином [29].

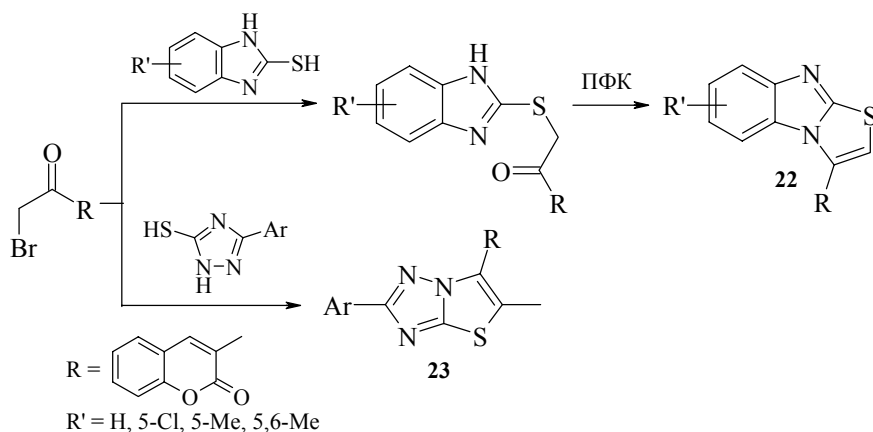
При нагревании в этаноле эквимольной смеси 3-(R-бромацетил)кумарина и тиосемикарбазона $\text{Ar-CH=N-NH-CS-NH}_2$ образуется арилгидразон замещенного 3-(2-оксотиазол-4-ил)кумарина **20**, а реакция 3-(R-бромацетил)кумарина с семикарбазидом приводит к замещенному 3-(1,3,4-тиадазинил-5-ил)кумарину **21** [30] (схема 7).

Схема 7



Из 3-(бромацетил)кумарина при действии различных реагентов получены 3-(кумарин-3-ил)бензо[*f*]имидазоло[3,2-*b*]тиазолы **22** [31, 32] и 3-арил-7-(кумарин-3-ил)тиазоло[3,2-*b*]-1,2,4-триазолы **23** [31] (схема 8).

Схема 8

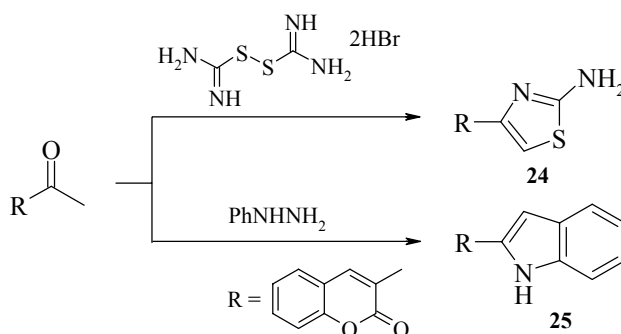


Аналогично при взаимодействии 3-(бромацетил)кумарина **17** с 2-амино-1,3,4-тиадазолами и 4-амино-5-меркапто-*s*-триадами образуются 6-(кумарин-3-ил)-

имидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазолы и 6-(кумарин-3-ил)-7*H*-1,2,4-триазоло[3,4-*b*]-1,3,4-тиадиазины соответственно [33].

3-Ацетилкумарин также использовался как исходное соединение для построения 3-гетарилкумаринов; его обработка дигидробромидом формамидиндисульфида и затем нейтрализация реакционной смеси приводила к 3-(2-аминотиазол-4-ил)кумарину **24**, а нагревание с фенилгидразином в присутствии $ZnCl_2$ – к 3-(индол-2-ил)кумарину **25** [34] (схема 9).

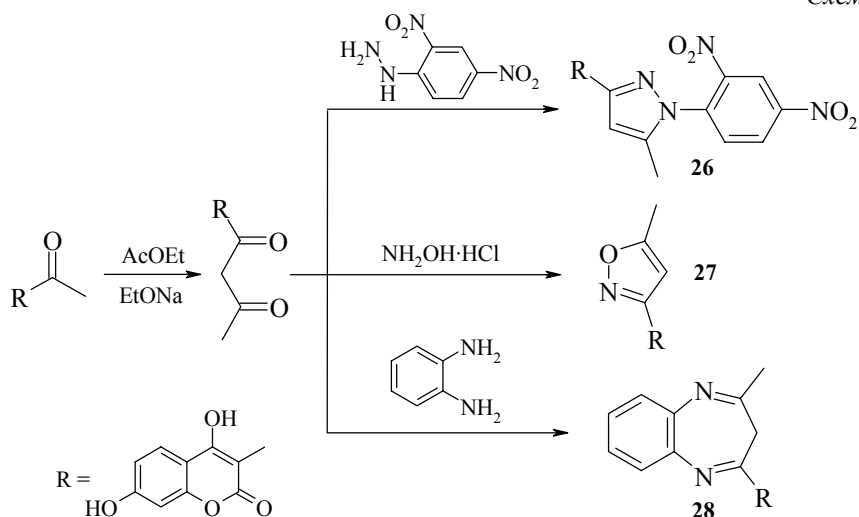
Схема 9



3-(Тиазол-4-ил)кумарины из 3-ацетилкумарина получают при обработке последнего тиомочевинной в присутствии *N*-бромсукцинимид и бензоилпероксида; при взаимодействии с тиомочевинной и Br_2 (катализаторы – комплексы La^{III} и Sm^{III}) [35, 36]; в результате нагревания на водяной бане с алкилтиомочевинной [33].

3-Ацетил-4,7-дигидроксикумарин по реакции Кляйзена с этилацетатом в присутствии этилата натрия дает 3-ацетоацетил-4,7-дигидроксикумарин, который под действием соответствующих реагентов превращается в различные 3-гетарилкумарины [37] (схема 10).

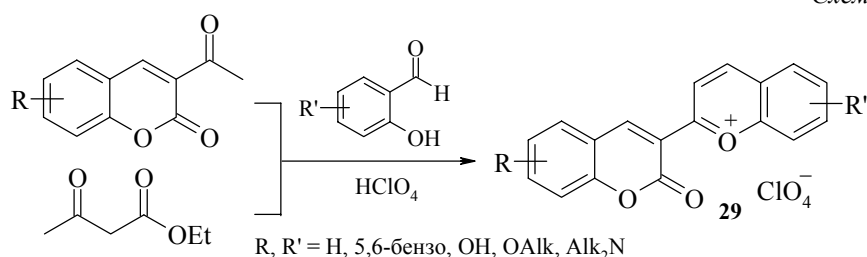
Схема 10



3-(4,7-Дигидроксикумарин-3-ил)-1-(2,4-динитрофенил)-5-метилпиразол **26** и 3-(4,7-дигидроксикумарин-3-ил)-5-метилизоксазол **27** получают при кипячении эквимольной смеси реагентов в этаноле, а бензодиазепин **28** – при нагревании в уксусной кислоте.

Конденсация замещенных 3-ацетилкумаринов с различными *o*-гидроксibenзальдегидами в присутствии HClO_4 при кратковременном нагревании в уксусной кислоте (соотношение реагентов 1 : 1) приводит к образованию перхлоратов 2-(кумарин-3-ил)бензопирилия **29** [38]. К тем же продуктам приводит и взаимодействие упомянутых альдегидов с ацетоуксусным эфиром в соотношении 2 : 1 (схема 11).

Схема 11



При обработке семикарбазона 3-ацетилкумарина тионилхлоридом получается 4-(кумарин-3-ил)-1,2,3-тиадиазол [39]. Конденсация 3-цианатоацетилкумарина с гидрохлоридом анилина приводила к 2-имино-4-(кумарин-3-ил)-3-фенилдигидротиазолам [40].

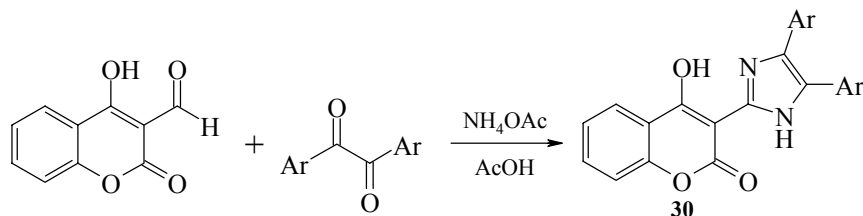
Кумариновые аналоги халкона (продукты конденсации 3-ацетилкумарина с ароматическими альдегидами) реагируют с бромиды 1-(ароилметил)пиридиния в уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония с образованием 2-(кумарин-3-ил)пиридинов [41].

3-(Карбэтоксиацетил)кумарины с различными заместителями в бензольном кольце под действием малондинитрила и порошкообразной серы превращаются по реакции Гевальда в замещенные 3-(2-тиенил)кумарины [42].

3-Ацетил- и 3-формилкумарин в присутствии катионита КУ-2 конденсируются с гликолями $\text{HOCH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{R}$ (R = H, Me) в 3-(4-R-1,3-диоксолан-2-ил)кумарины [43].

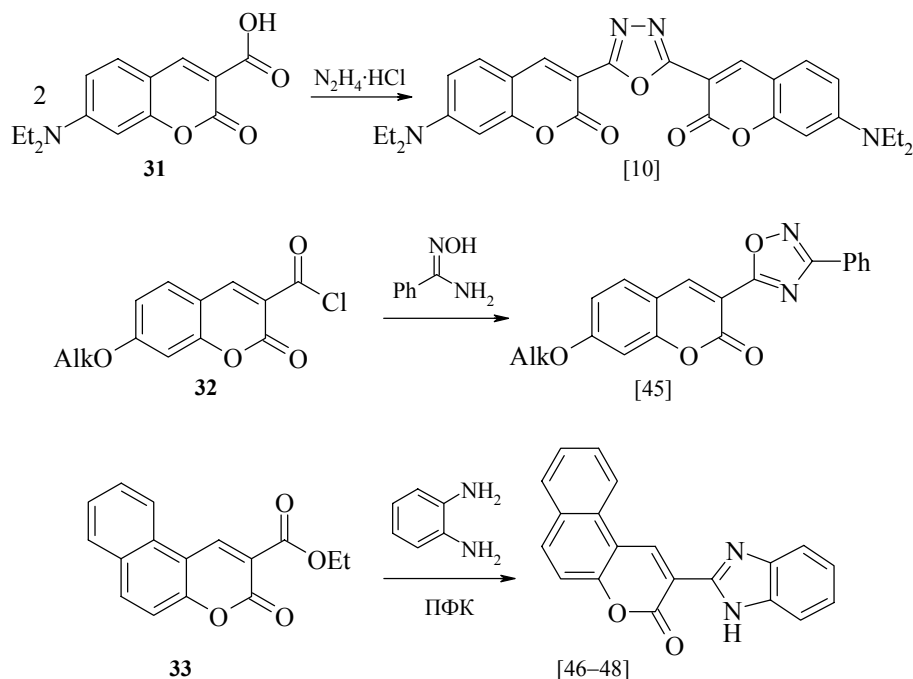
4-Гидрокси-3-формилкумарин при нагревании с α -дикарбонильными соединениями в уксусной кислоте в присутствии ацетата аммония образует замещенный 2-(кумарин-3-ил)имидазол **30** [44] (схема 12).

Схема 12



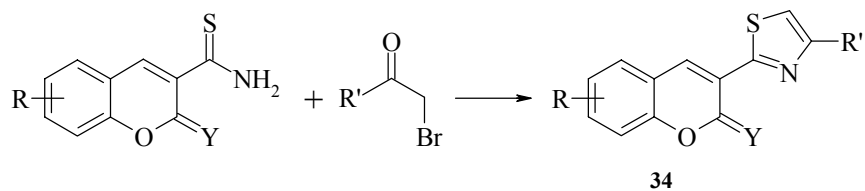
Важными синтонами для построения гетероциклического заместителя в положении 3 системы кумарина являются 3-карбоксикумарин **31** [10], хлорангидрид **32** [45], а также сложный эфир **33** – производное бензо[*f*]кумарина [46–48] (схема 13).

Схема 13



3-Тиокарбамоилкумарин использовался для синтеза 4-*R*-2-(кумарин-3-ил)тиазолов **34** [4–6] (схема 14).

Схема 14



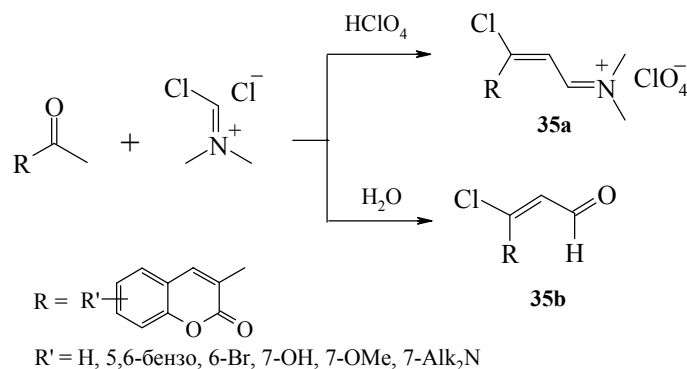
$\text{R} = \text{H}, 7\text{-OH}, \text{Alk}, \text{OAlk}, 7\text{-Et}_2\text{N}, 5,6\text{-бензо};$
 $\text{R}' = \text{H}, \text{Alk}, \text{Ph}, \text{Bn}, \text{PhS}, 4\text{-PhC}_6\text{H}_4, \text{CO}_2\text{R}, \text{CONH}_2;$
 $\text{Y} = \text{O}, \text{NH}$

Реакцию проводят в этаноле или изопропиловом спирте при нагревании. Этот способ более пригоден для получения кумаринов, чем иминокумаринов, так как в последнем случае происходит частичный гидролиз иминогруппы выделяющимся HBr.

Ряд 3-гетарилкумаринов – хиноксалиновые, тиазольные, пиразольные и индольные производные – синтезируют из 3-ацетонилкумарина [49].

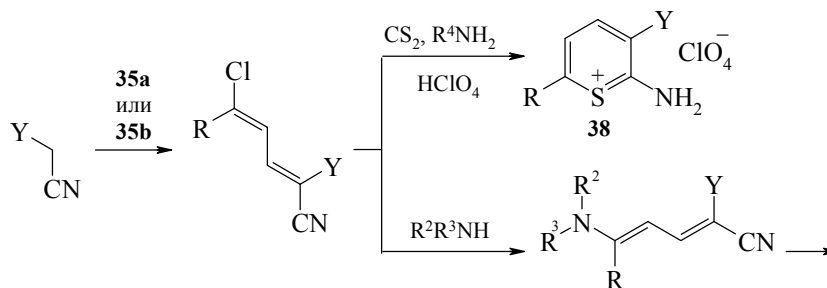
Широкие возможности для конструирования 3-гетарилкумаринов предоставляют перхлораты 3-(кумарин-3-ил)-3-хлорпропен-2-иминия **35a** и 3-(кумарин-3-ил)-3-хлоракролеины **35b** (первый получали, выдерживая несколько часов 3-ацетилкумарин в эквимольной смеси ДМФА и POCl₃ с последующим добавлением конц. HClO₄; второй – аналогично, но вместо HClO₄ добавляли воду [50]) (схема 15).

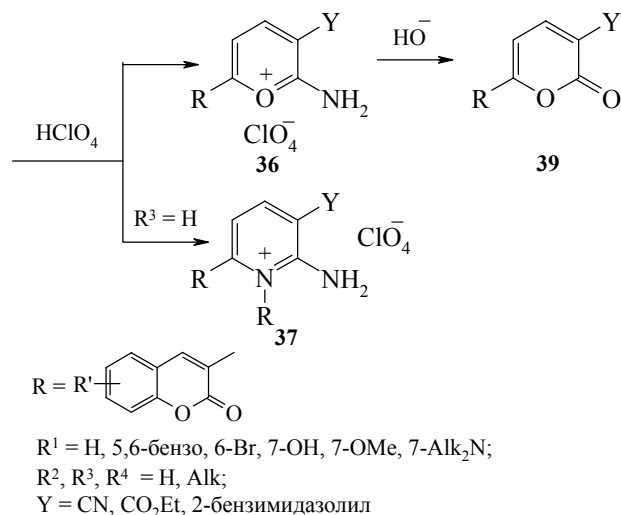
Схема 15



Соединения **35a** и **35b** легко конденсируются с замещенными ацетонитрилами, а полученные 5-(кумарин-3-ил)-5-хлорпентадиенонитрилы при замещении хлора на остаток амина или R⁴NHCS₂⁻ и действии HClO₄ претерпевали циклизацию с образованием кумарин-3-илзамещенных пирилиевых **36**, пиридиниевых **37**, тиопирилиевых **38** и α-пироновых систем **39** [50] (схема 16).

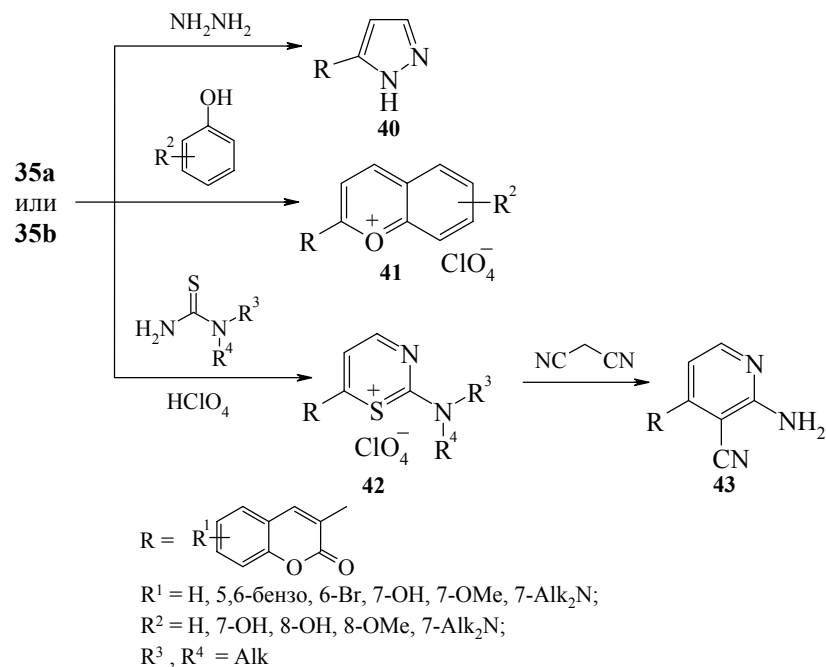
Схема 16





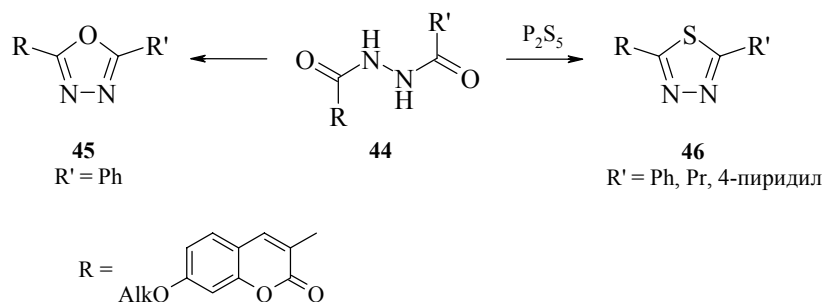
При обработке соединений **35a** или **35b** гидразином в уксусной кислоте образуется 5-(кумарин-3-ил)пиразол **40** [50, 51], реакция с фенолами в уксусной кислоте приводит к бензопирилеевой соли **41** [38], а взаимодействие с алкилзамещенной тиомочевинной в присутствии HClO_4 – к перхлорату тиазиния **42**, который под действием малондинитрила рециклизуется с образованием пиридина **43** [50] (схема 17).

Схема 17



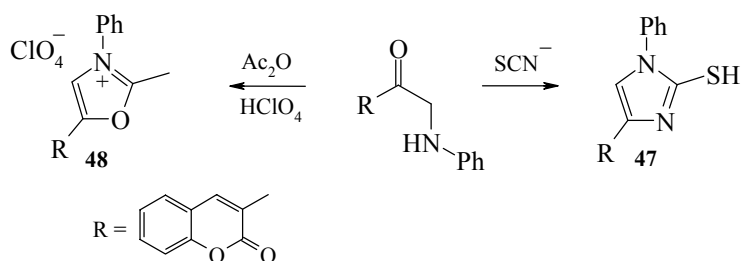
В результате циклизации диацилгидразина **44** получается замещенный кумаринилоксадиазол **45** [45], взаимодействие гидразинов **44** с P_2S_5 приводит к кумаринилтиадиазолам **46** [11] (схема 18).

Схема 18



3-(Анилиноацетил)кумарин, полученный реакцией 3-(бромацетил)кумарина с анилином, замыкается под действием тиоцианат-аниона в 1-фенил-2-меркапто-4-(кумарин-3-ил)имидазол **47**, а реакция с избытком уксусного ангидрида при добавлении $HClO_4$ приводит к перхлорату 2-метил-3-фенил-5-(кумарин-3-ил)оксазолия **48** [22] (схема 19).

Схема 19

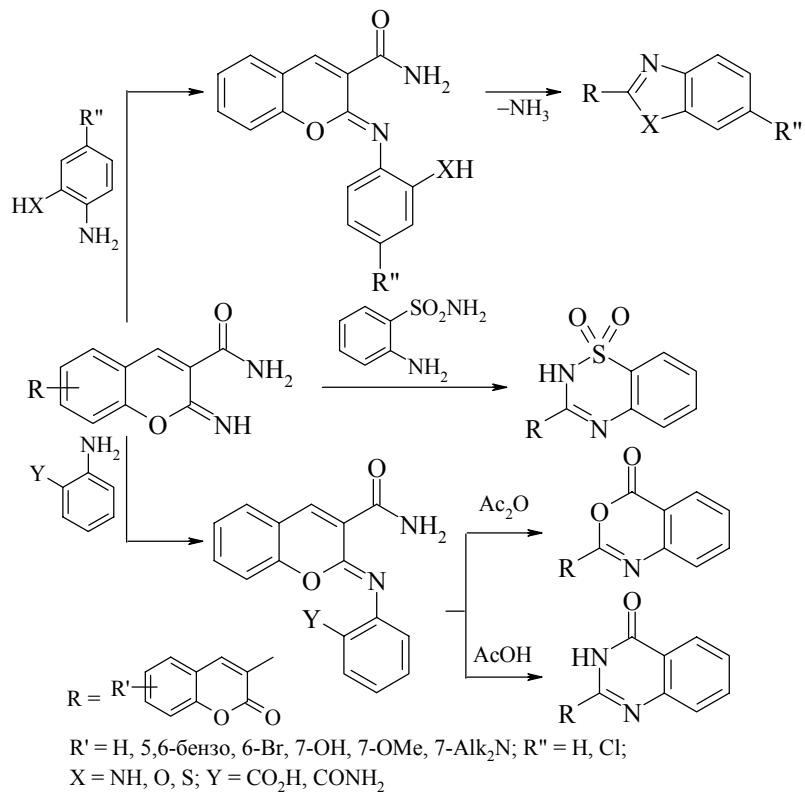


Циклизация происходит и при действии NaN_3 на 3-циннамоил-4-гидроксикумарин, который превращается в 3-фенил-5-(4-гидроксикумарин-3-ил)изоксазол [52].

3-(α -Тиоцианатоацетида)кумарин конденсируется с бензальдегидом в жестких условиях (нагревание в As_2O_3 , 3 ч) с одновременной циклизацией и образованием 2-бензилиден-2-имино-3-(кумарин-3-ил)-тиаколидинона [53].

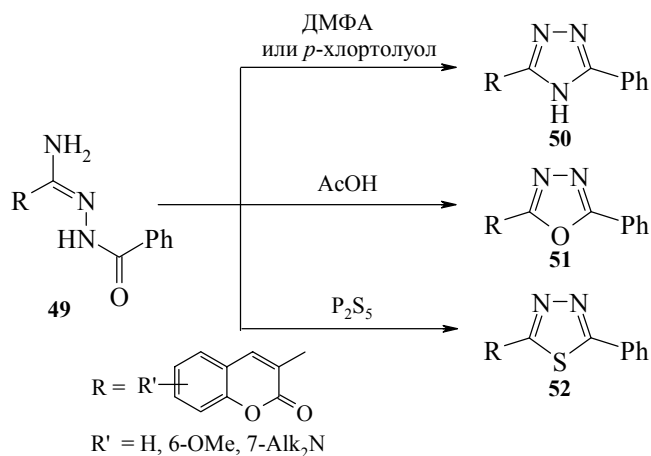
При взаимодействии 2-иминокумарин-3-карбоксамидов и первичных аминов образуются 2-N-замещенные иминокумарины [54], но в ряде случаев реакция не останавливается на этой стадии, и происходит рециклизация 2-N-R-иминокумаринов в 3-гетарилкумарины [12, 15, 16, 55] (схема 20).

Схема 20



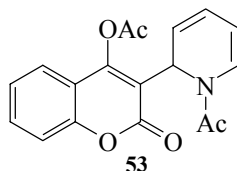
N(1)-Бензоиламидразоны кумарин-3-карбоновых кислот **49** (получены реакцией 2-иминокумарин-3-карбоксамидов с гидроклоридом бензгидразида при кипячении в бутаноле вследствие рециклизации) циклизуются в кумаринилзамещенные триазолы **50**, оксадиазолы **51** и тиadiaзолы **52** [9] (схема 21).

Схема 21



В последующих работах было показано, что раскрытие цикла 2-иминокумарин-3-карбоксамидов при нагревании их с гидразидами карбоновых кислот в уксусной кислоте не происходит, а образуются продукты замещения – 2-N-ароил-гидразоно)кумарин-3-карбоксамиды. Последние легко превращаются в 2-(кумарин-3-ил)-1,3,4-оксадиазолы путем нагревания в высококипящем растворителе или в расплаве [56].

Среди других способов получения 3-гетарилкумаринов можно упомянуть фотохимическую реакцию замещения атома иода в 7-диэтиламино-3-иод-4-метилкумарине на остаток гетероцикла – метод интересный, но дающий низкие выходы. Так были получены 2-(кумарин-3-ил)-1-метилпиррол, 3-(2-фурил)-, 3-(2-тиенил)-, 3-(2-селениенил)кумарины, 2-, 3- и 4-(кумарин-3-ил)пиридины, 3-(кумарин-3-ил)-индол, 2-(кумарин-3-ил)имидазол и -бензимидазол [57]. При попытке ацилирования 4-гидроксикумарина избытком уксусного ангидрида в пиридине наблюдалось присоединение кумарина к гетероциклу с образованием N-ацетил-2-(4-ацетоксикумарин-3-ил)-1,2-дигидро-2-пиридина **53** [58].



При окислении умбелиферона FeCl_3 образуется 3,3'-бикумарин [59]. Проведено гомолитическое гетарилирование кумаринов по положению 3 (2-тиазолильный, 2-бензотиазолильный и 3-пиридилный радикалы генерировали термическим разложением соответствующих 1,3-дигетарилтриазенов) [60]. 3-Гетарилкумарины получены также электрохимическим методом [61].

Методы синтеза 4-гетарилкумаринов и кумаринов с гетероциклическими заместителями в бензольном кольце

Все рассмотренные выше данные касались синтеза только 3-гетарилкумаринов. И действительно, работ, посвященных синтезу кумаринов, содержащих гетероцикл в другом положении, значительно меньше.

Синтез некоторых 4-гетарилзамещенных кумаринов был осуществлен, исходя из 4-формилкумарина **54** [62] (схема 22).

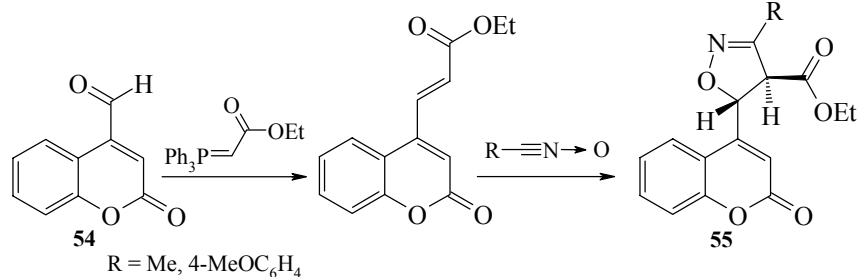


Схема 22

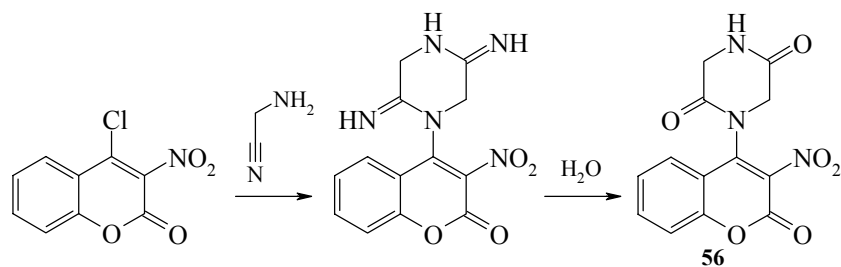
(*E*)-3-(Кумарин-4-ил)пропеноат, полученный обработкой в кипящем бензоле альдегида **54** трифенил(этоксикарбонилметил)фосфораном, реагировал с ацетонитрилоксидом с образованием 5-(кумарин-4-ил)-3-метил-4,5-дигидроизоксазол-4-карбоксилата **55** ($R = \text{Me}$) и незначительного количества изомерного 4-(кумарин-4-ил)-3-метил-4,5-дигидроизоксазол-5-карбоксилата, в то время как реакция с 4-метоксибензонитрилоксидом в хлороформе приводила исключительно к регио-изомеру **55** ($R = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$).

Обработка 4-(фенилимино)метилкумарина ацетонитрил- и 4-метоксибензонитрилоксидом в аналогичных условиях давала соответствующие 5-(кумарин-4-ил)-3-*R*-4-фенил-4,5-дигидро-1,2,4-оксадиазолы ($R = \text{CH}_3, 4\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$). С низким выходом (20%) из оксима, продукта реакции 4-формилкумарина с гидрохлоридом *o*-метилгидроксиламина, при действии 4-метоксибензонитрилоксида были получены 5-(кумарин-4-ил)-3-(4-метоксифенил)-1,2,4-оксадиазолы [62].

Реакции 1,3-циклоприсоединения кумарин-4-карбонитрилоксида с различными диполярфилами, а также взаимодействие с *o*-аминофенолом и *o*-фенилендиамином приводили к образованию (кумарин-4-ил)замещенных дигидроизоксазолов и 1,2,4-оксадиазолов, а взаимодействие с *o*-аминофенолом и *o*-фенилендиамином – к соответствующим производным бензоксазола и бензимидазола [63].

N-(3-Нитрокумарин-4-ил)-2,5-диоксопиперазин **56** образуется при действии на 3-нитро-4-хлоркумарин жесткого нуклеофила – аминоацетонитрила [64] (схема 23).

Схема 23



4-(Бензо[*b*]фуран-2-ил)кумарины с различными заместителями получены взаимодействием 4-бромометилкумарина с *o*-гидроксиацетофенонами или метилсалицилатами [65].

Кумарины, содержащие гетероциклический заместитель в бензольном кольце, получают либо конденсацией по Кневенагелю гетарилзамещенных бензальдегидов с метиленактивными компонентами, как, например, различные 1-(кумарин-7-ил)-пиразолы [66]; либо построением гетероцикла как заместителя в уже имеющейся кумариновой системе. Так, при действии α -оксоальдоксимов R-CO-CH=NOH на 4-(7-гидразинокумарин-3-ил)-1,2,3-триазолы и обработке полученных оксимгидразонов As_2O в ДМФА с добавлением ацетата калия получены замещенные в триазольных кольцах 3,7-бис(1,2,3-триазол-4-ил)кумарины [67]. 3-(1,2,4-Триазол-1-ил)-7-(1,2,3-триазол-2-ил)кумарины были синтезированы из 1-(кумарин-3-ил)-1,2,4-триазолов по следующей схеме: диазотирование, восстановление SnCl_2 , взаимодействие полученного гидразина с α -оксиминокетоном [7].

Литература

1. Wolfbeis O.S., Marhold H., *Chem. Ber.* **1985** 118 3664.
2. Wolfbeis O.S., Koller E., Hochmuth P., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1985** 58 (2) 731.
3. Mohareb R.M., Ibrahim N.S., *J. Prakt. Chem.* **1989** 331 (3) 387.
4. Белоконь Я.В., Коваленко С.Н., Силин А.В., Никитченко В.М., *ХГС* **1997** (10) 1417.
5. Vamvakaris C., Patsch M., Mach W., Ger. Offen 2 807 761; *Chem. Abstr.* **1980** 92 41931x.
6. Сілін О.В., *Авторефер. дис. канд. хім. наук*, Харків, 1998.
7. Dörlars A., Schellhammer C.W., Wirth W.D., US Patent 4 005 098; *Chem. Abstr.* **1977** 86 122955m.
8. Kazmierkiewicz W., *Liebigs Ann. Chem.* **1987** (6) 541.
9. Коваленко С.Н., Зубков В.А., Черных В.П. и др., *ХГС* **1996** (2) 186.
10. Schwander H., Ger. Offen 2 319 230; *Chem. Abstr.* **1974** 80 134931q.
11. Patsch M., Vamvakaris C., Ger. Offen 2 529 434; *Chem. Abstr.* **1977** 86 122953j.
12. Коваленко С.Н., Васильев Ш.В., Сорокина И.В. и др., *ХГС* **1998** (12) 1664.
13. Карасев А.А., Лукацкая Л.Л., Рубцов М.И. и др., *ЖОХ* **1995** 65 (9) 1547.
14. Карасев А.А., Лукацкая Л.Л., Рубцов М.И. и др., *Вестн. Харьк. Нац. Univ.* **1999** 454, *Химия* 4 (27) 146.
15. Коваленко С.Н., Былов И.Е., Белоконь Я.В., Черных В.П., *ХГС* **2000** (9) 1175.
16. Коваленко С.Н., Черных В.П., Шкалат А.Е. и др., *ХГС* **1998** (7) 916.
17. Хиля О.В., Фрасинюк М.С., Туров А.В., Хиля В.П., *ХГС* **2001** (8) 1120.
18. Srinivas K., Krishna K.L., *Indian J. Chem., Sect. B* **1998** 37 963.
19. Czerney P., Hartman H., *J. Prakt. Chem.* **1981** 324 (1) 21.
20. Хиля В.П., Ковалев С.В., Мирошниченко Н.С., Туров А.В., *Хим. прир. соед.* **1998** (1) 45.
21. Сабо В., Гришко Л.Г., Борбей С., Хиля В.П., *ХГС* **1975** (2) 174.
22. Czerney P., Hartman H., *J. Prakt. Chem.* **1983** 325 (4) 551.
23. Черних В.П., Гриценко І.С., Гридасов В.І. и др., *Фарм. журн.* **1991** (4) 48.
24. Силин А.В., Горобець Н.Ю., Исмаил О.М.С., Никитченко В.М., *ВХНУ* **1997** 395, *Химия* 2 (25) 264.
25. Bilokin Y.V., Gella I.M., *Heterocycl. Commun.* **1998** 4 (4) 339.
26. Srimanth K., Rao V.R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1999** 38 (4) 473.
27. Lacan M., Cacic M., Vekic L., Kokic C., *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1980** 45 (7–8) 267.
28. Журавель И.А., Коваленко С.М., Порохняк А.О. и др., *Тез. докл. респ. науч. конф.*, Харьков, 1991, с. 127.
29. Ebrahim A.E.F., *Al-Azhar Bull. Sci.* **1996** 7 (2) 1173.
30. Djudjuc R., Trkovnik M., Kitan D., *Org. Prep. Proced. Int.* **1985** 17 (3) 206.
31. Kulkarni M.V., Patil V.D., Biradar V.N., Nanjappa S., *Arch. Pharm.* **1981** 314 (5) 435.
32. Cisowski W., *Herba Polonia* **1983** 29 (3–4) 301.
33. Rao V.R., Rao M.S., Rao T.V.P., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1986** 64 (10) 2214.
34. Rao L., Mukerjee A.K., *Indian J. Chem., Sect. B* **1994** 37 (2) 166.
35. Vardhan V.A., Rao V.R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1997** 36 (12) 1085.
36. Vardhan V.A., Kumar V.R., Rao V.R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1999** 38 (1) 18.

37. Lacan M., Cacic M., Cizmar V., Babic M., *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1981** 46 (10) 531.
38. Czerney P., Hartman H., *J. Prakt. Chem.* **1983** 325 (3) 505.
39. Kumar V.R., Rao V.R., *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.* **1997** 130 185.
40. Yagodinets P.I., *Russ. J. Gen. Chem.* **1998** 68 (8) 1249.
41. Brahmabhatt D.I., Raolji G.B., Pandya S.U., Pandya U.R., *Indian J. Chem., Sect. B* **1999** 38 (2) 212.
42. Sabnis R.W., Rangnekar D.W., Sonawane N.D., *J. Heterocycl. Chem.* **1999** 36 (2) 333.
43. Гезалян Дж.И., Галстян Ш.П., Аветисян А.А., Гезалян Р.И., *Арм. хим. журн.* **1994** 47 (1) 102.
44. Bobarevic B., Trkovnik M., *Monatsh. Chem.* **1972** 103 (4) 1064.
45. Davidson H., Johnson K.T., Leggeter B.E., Moore A.J., Ger. Offen 2 344 834; *Chem. Abstr.* **1974** 81 38958d.
46. Abdou S., Fahmy S.M., Khader M.M., Elnagdi M.H., *Monatsh. Chem.* **1982** 113 985.
47. Brown H.D., US Patent 3 338 784; *Chem. Abstr.* **1968** 68 78284u.
48. Sarpeshkar A.M., Rajagopal S., *Indian J. Chem., Sect. B* **1975** 13 1368.
49. Westphai G., *Tetrahedron* **1969** 25 5199.
50. Czerney P., Hartman H., *J. Prakt. Chem.* **1982** 324 (2) 255.
51. El-Deen I.M., *Chin. J. Chem.* **1999** 17 (4) 391.
52. Krstic L., Solujic S., Sukdolak S., *et al.*, *J. Serb. Chem. Soc.* **1998** 63 (11) 841.
53. Abd El-Gawad I.I., Harhash A.H., Khalil A.M., Tawfik N.I., *The Indian Textile Journal* **1981** 91 (August) 105.
54. Зубков В.А., Коваленко С.Н., Черных В.П., Ивков С.М., *ХТС* **1994** (6) 760.
55. Сорокина І.В., *Авторефер. дис. канд. хім. наук*, Харків, 1997.
56. Коваленко С.Н., Сытник К.М., Никитченко В.М. и др., *ХТС* **1999** (2) 190.
57. Гордеева Н.А., Кирпиченок М.А., Паталаха Н.С., Грандберг И.И., *ХТС* **1990** (12) 1600.
58. Ahluwalia V.K., Kumar D., Mehta S., *Heterocycles* **1979** 12 (2) 259.
59. Reisch J., Zappel J., *J. Heterocycl. Chem.* **1992** 29 1035.
60. Vernin G., Coen S., Metzger J., Parkanyi C., *J. Heterocycl. Chem.* **1979** 16 97.
61. Tabakovic I., Trkovnik M., Batusik K., Tabakovic K., *Synthesis* **1979** 590.
62. Nicolaides D.N., Fylaktakidou K.C., Litinas K.E., Hadjipavlou-Litina D.J., *J. Heterocycl. Chem.* **1996** 33 967.
63. Nicolaides D.N., Fylaktakidou K.C., Litinas K.E., *et al.*, *J. Heterocycl. Chem.* **1998** 35 619.
64. Tabakovic K., Tabakovic I., Trkovnik M., Trinajstic N., *Liebigs Ann. Chem.* **1983** (11) 1901.
65. Khan I.A., Kulkarni M.V., *Indian J. Chem., Sect. B* **1999** 38 491.
66. Ohkubo J., Tsujimoto M., Tsukahara R., Jpn. Patent 73 17 626; *Chem. Abstr.* **1974** 80 134943v.
67. Hans S., Ger. Offen 2 355 116; *Chem. Abstr.* **1974** 81 171366a.

Синтез и биологическая активность замещенных 2-амино-4*H*-пиранов

Шестопапов А.М., Емельянова Ю.М.

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
119991, Москва, Ленинский пр., 47

В настоящем литературном обзоре обобщены методы синтеза 2-амино-4*H*-пиранов и рассмотрены вопросы их практического использования. Частично этот материал освещен в более ранних обзорах и монографиях [1–6], однако, до настоящего времени полный обзор по этой теме отсутствует.

1. Синтез неаннелированных 2-амино-4*H*-пиранов

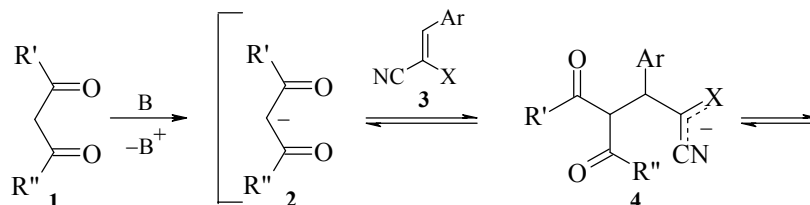
Для получения 4*H*-пирановых циклов, не аннелированных с другими циклами, но содержащих различные заместители, использованы реакции непредельных нитрилов с ациклическими 1,3-дикарбонильными соединениями, реакции метиленактивных нитрилов с непредельными 1,3-дикарбонильными соединениями и некоторые другие превращения.

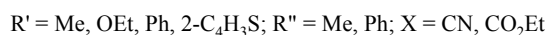
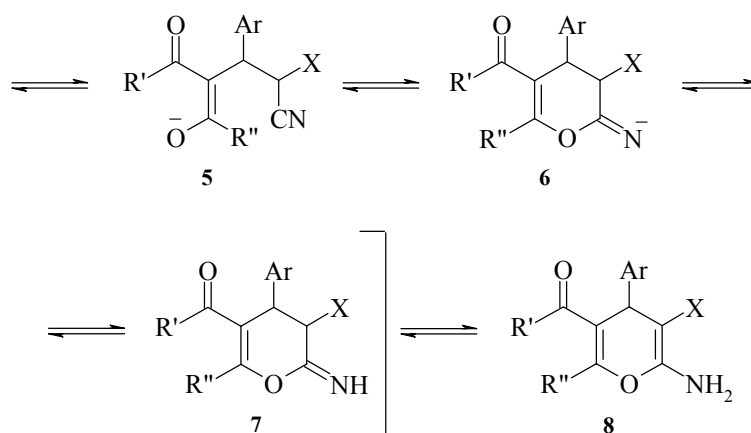
1.1 Взаимодействие непредельных нитрилов с ациклическими 1,3-дикарбонильными соединениями

Взаимодействие непредельных нитрилов (НН) с 1,3-дикарбонильными соединениями (ДКС) изучено относительно хорошо [7–18]. В качестве НН были использованы арилметиленималононитрилы, эфиры арилиденциануксусной кислоты, тетрацианоэтилен (ТЦЭ) и диэтиловый эфир 2,3-дицианфумаровой кислоты. Из 1,3-ДКС в реакцию вводили ацетилацетон, дибензоилметан, эфиры ацетоуксусной, бензоилуксусной, щавелевоуксусной кислот, 3-(2-теноил)-1,1,1-трифторацетон и другие. Как правило, эти реакции проводят в спиртах при непродолжительном нагревании. В качестве катализаторов используют органические основания, такие как триэтиламин, морфолин, пиперидин, реже – NaOEt. Очень удобна трехкомпонентная конденсация ароматических альдегидов, ДКС и малононитрила (МН) [19].

По-видимому, под действием основания из 1,3-ДКС **1** образуется карбанион **2**. Далее протекает реакция Михаэля с участием НН **3**, результатом которой являются аддукты **4**, **5**. Последующие внутримолекулярная циклизация аддукта **5** в интермедиаты **6**, **7** и таутомерный сдвиг приводят к замещенным 4*H*-пиранам **8** (схема 1).

Схема 1



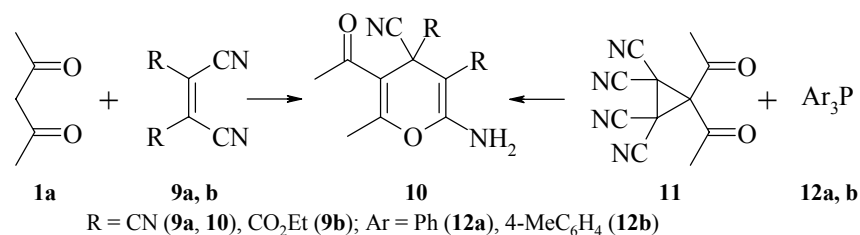


Аномально протекают реакции НН с 1,1,1-трифтор-3-(2-теноил)ацетоном в этаноле [18, 20]. Образующийся в этом случае аддукт Михаэля претерпевает кислотное расщепление по Кляйзену с образованием 1,1-дициано-4-оксо-4-(2'-тиенил)-2-фенилбутана, при этом всегда образуется и побочный продукт – 6-(2'-тиенил)-4-трифторметил-3-цианопиридон-2(1H), строение которого подтверждено встречным синтезом из теноилацетона и МН.

Взаимодействие ТЦЭ **9a** с ацетилацетоном без катализатора протекает неоднозначно (схема 2). Так, в этаноле образуется только аддукт Михаэля, тогда как в ацетонитриле – только 2-амино-4H-пиран **10**. Если выделенный из этанола аддукт Михаэля оставить на 48 часов в ацетонитриле, то он циклизуется в 4H-пиран **10**. Такой же пиран получен при взаимодействии 3,3-диацетилциклопропан-1,1,2,2-тетракарбонитрила **11** с триарилфосфинами **12a, b** [21].

Диэтиловый эфир 2,3-дицианфумаровой кислоты **9b** с ацетилацетоном легко образует аддукт Михаэля, который не циклизуется в пиран **10**. Аналогично в ацетонитриле получены замещенные пираны из ТЦЭ и бензоилацетона, дибензоилметана, бензоилуксусных и *n*-нитробензоилуксусных эфиров [15, 22].

Схема 2



При взаимодействии 5-бром- или 5-иодфурфуриденмалононитрила с щавелевоуксусным эфиром остаток амина (диэтиламина, пиперидина, морфолина или

др.), применяемого в качестве катализатора, замещает атом галогена с образованием N,N-дизамещенных 5-амино-2-(2',2'-дициановинил)фуранов, так как скорость реакции нуклеофильного замещения в фурановом цикле выше скорости реакции присоединения по Михаэлю [7].

Кватернизованные пиридин-3-илиденпроизводные МН и циануксусного эфира (ЦУЭ) [11] в отличие от арилметилмалонитрилов кроме взаимодействия экзотической двойной связи с 1,3-ДКС по типу присоединение–циклизация могут вступать в реакцию гетерилирования. Они легко реагируют с ацетоуксусным эфиром и ацетилацетоном по механизму, описанному выше, с образованием соответствующих 2-амино-4*H*-пиранов.

3-Ацетил-4-гидрокси-1-метилкарбостирил, взаимодействуя с арилиденпроизводными малоновой и циануксусной кислот, образует пираны, содержащие объемный функциональный заместитель [23, 24]. Эти данные, однако, требуют дополнительных исследований, так как подобные реакции НН с циклогексаном или ацетоном протекают согласно данным [25] и результатам исследований авторов с образованием производных гексагидронафталина или циклогексадиена соответственно, а не 4*H*-пиранов, как это представлено ранее [26].

Недавно описан электрохимический метод синтеза 2-аминопиранов из эквимольной смеси альдегида, МН и ДКС, характеризующийся региоселективностью реакции, высоким выходом продукта и простым аппаратным оформлением [27].

Предложен метод синтеза 2-амино-5-диэтилфосфинил-4*H*-пиранов на основе β-кетодифосфонатов и НН [28].

Приведенные выше обобщения свидетельствуют о том, что 1,4-присоединение ДКС, образующих стабилизированные карбанионы, к непредельным акцепторам по Михаэлю – один из эффективных методов образования связи С–С. Региоселективность реакции зависит от *кет*-енольного равновесия в карбонильном фрагменте аддукта Михаэля и дальнейшей внутримолекулярной циклизации енолята в пиран. Подходящими функциональными группами в непредельном акцепторе оказались циано-, эфирные, азидо-, сульфоксидные и сульфоновые группы.

1.2 Взаимодействие нитрилов, содержащих активную метиленовую группу, и α,β-непредельных карбонильных соединений

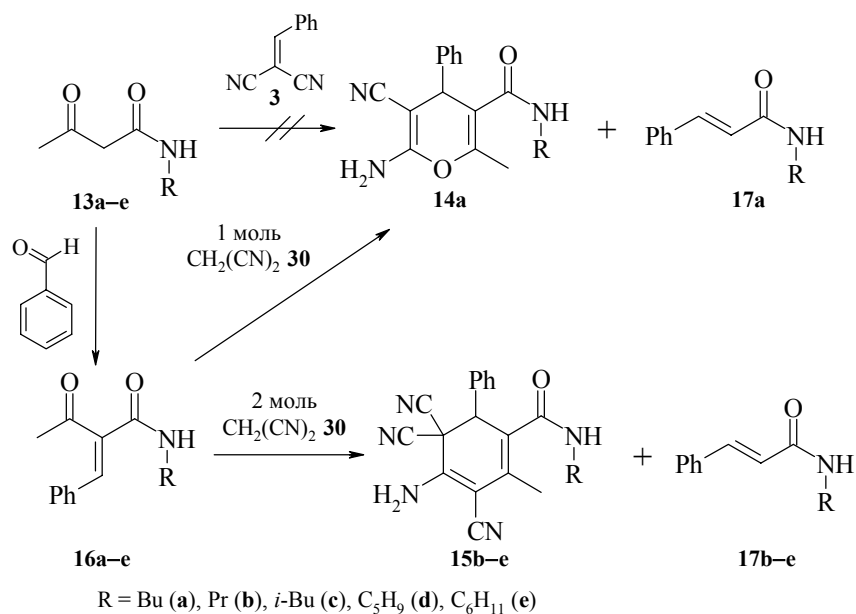
Вторым основным методом получения замещенных 2-амино-4*H*-пиранов является взаимодействие нитрилов, содержащих активную метиленовую группу, и α,β-непредельных моно- или дикарбонильных соединений.

В работе [13] описана реакция Михаэля между МН и амидами α-ацетилкоричной кислоты **13a–e** (схема 3), в которых карбоксамидная группа используется на первой стадии как дополнительный активирующий заместитель. В зависимости от используемого количества МН могут быть получены 4*H*-пираны **14** или 1,3-циклогексадиены **15**.

Первые попытки присоединить по Михаэлю соединение **13a** к бензилиденмалонитрилу и получить пиран не удалось. Затем предварительно синтезированные конденсацией бензальдегида и ацетоацетамидов **13a–e** соединения **16a–e** вводили в реакцию с МН. Попытка присоединить МН по Михаэлю в стандартных

условиях к амиду α -ацетилкоричной кислоты **16a** привела к сложной смеси 2-амино-4H-пирана **14a** (8%), амида коричной кислоты **17a**, исходного соединения **16a** и соединений, которые не удалось охарактеризовать.

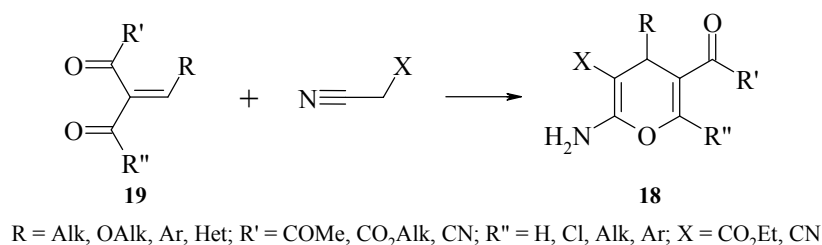
Схема 3



Чтобы довести реакцию до конца и повысить выход пирана **14a** к амидам α -ацетилкоричной кислоты **16a-e** добавляли двойное количество МН в тех же условиях. В качестве продуктов были получены циклогексадиены **15b-e** (22–31%), амиды коричной кислоты **17b-e** (9–11%), упомянутые выше неохарактеризованные соединения и следы исходных веществ **16b-e**.

Образование 4H-пиранов облегчается при наличии в реагентах электронно-акцепторных заместителей, что показано (схема 4) в работах [14–16, 29–34] на примерах циклизации в пираны **18** соединений **19** с МН или циануксусным эфиром (ЦУЭ).

Схема 4

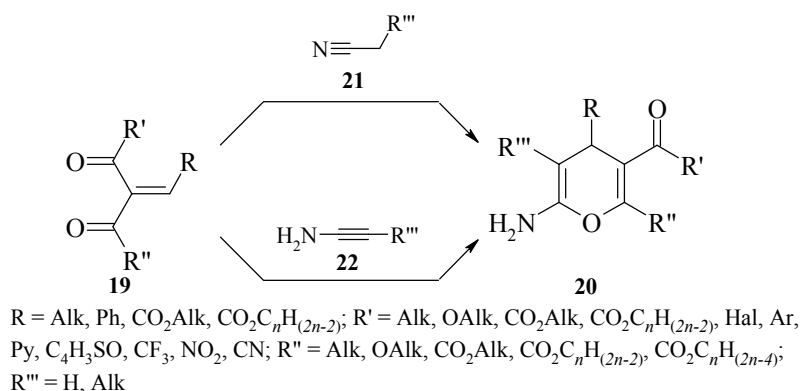


Об обратимости всех стадий этого процесса свидетельствует рециклизация 2-амино-5-циано-3-этоксикарбонил-4*H*-пирана при нагревании с МН в 2-амино-3,5-дициано-4*H*-пиран [35].

Следует отметить, что на ход реакции влияют стерические факторы и присоединение МН к непредельным кетонам может протекать по 1,4- или по 1,2-положениям [36], причем только в последнем случае следует ожидать образования 2-аминопиранов.

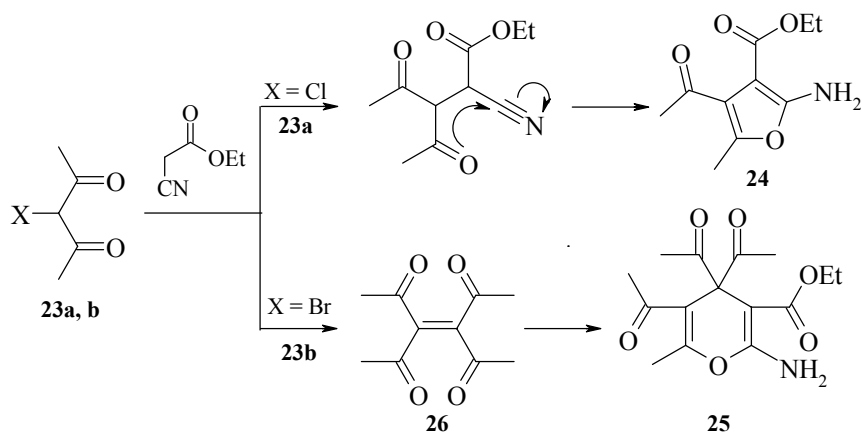
Реакциями ДКС **19** с нитрилами **21** или инаминами **22** получают пираны **20** [9] (схема 5).

Схема 5



Взаимодействие МН и ЦУЭ с 3-хлор- **23a** или 3-бром-2,4-пентандионами **23b** в щелочной среде проходит неоднозначно [37]. МН в обоих случаях дает 2-амино-4-ацетил-5-метил-3-цианофураны, в то время как с ЦУЭ 3-хлорпентандион образует 2-амино-4-ацетил-5-метил-3-этоксикарбонилфуран **24**, а 3-бромпентандион – 2-амино-4,4,5-триацетил-3-этоксикарбонил-6-метил-4*H*-пиран **25** (схема 6).

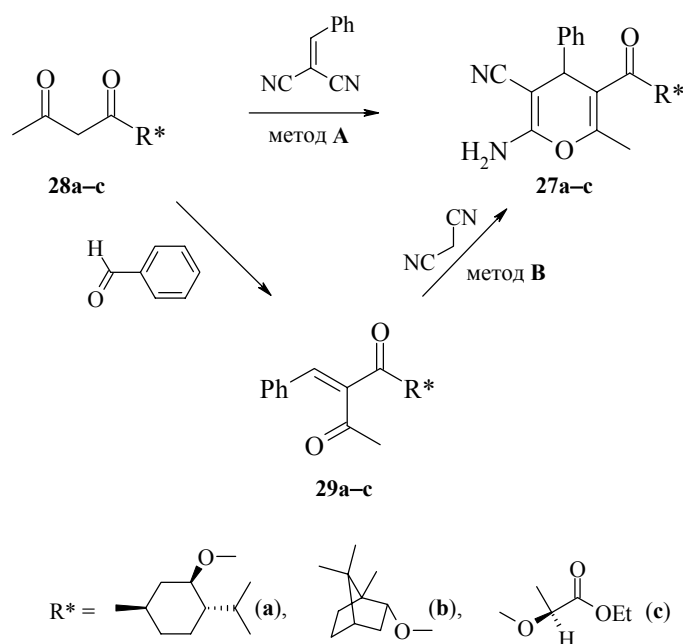
Схема 6



Наблюдаемые отличия авторы объясняют тем, что скорость образования промежуточного тетраацетилэтилена **26** в присутствии щелочей выше скорости алкилирования ЦУЭ.

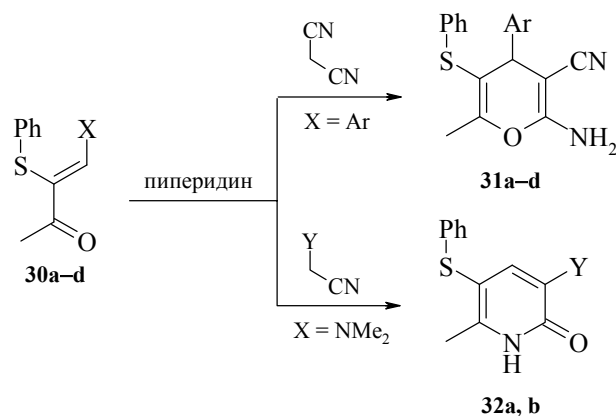
Аналогичные методы синтеза оптически активных 2-амино-4*H*-пиранов **27** (схема 7) изучены в работе [38].

Схема 7



Ключевую реакцию Михаэля осуществляли по методу **A** взаимодействием хиральных β-кетоефиров **28a–c** (доноры Михаэля) с бензальмалонитрилом, а по методу **B** – МН и хирально модифицированных солей α-ацетилкоричной кислоты **29a–c** (акцепторы Михаэля). Целевые продукты **27a–c** были получены с хорошими выходами (метод **A** – 93, 94 и 93% соответственно; метод **B** – из соединений (*Z*)-**29a**, (*Z*)-**29b** и **29c**-(*Z/E*, 75 : 25) – 52, 59 и 85%, соответственно), правда, каждый оказался неразделимой смесью двух изомеров в соотношении 1 : 10.

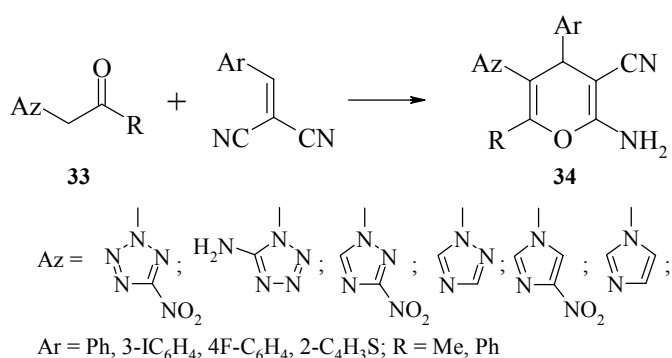
При изучении методов синтеза 2-пиридонов (схема 8) установлено [39, 40], что взаимодействие α,β-ненасыщенных кетонов **30a–d**, содержащих в α-положении фенилтиогруппу, с МН приводит к 2-амино-4*H*-пиранам **31a–d**, в то время как реакции енаминона **30e** с МН, ЦУЭ или цианоацетамидом – к 2-пиридонам **32**. Последние получают и при взаимодействии **30d** с цианоацетамидом.



X = Ph (**a**), 4-MeOC₆H₄ (**b**), 4-NO₂C₆H₄ (**c**), 4-Py (**d**), Me₂N (**e**);
 Y = CN (**a**), CO₂Et (**b**)

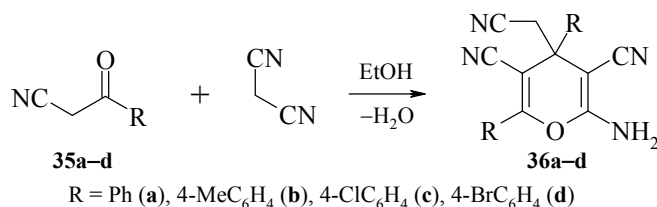
1.3 Иные методы синтеза замещенных 2-амино-4H-пиранов

Менее распространенным методом синтеза 2-амино-4H-пиранов является взаимодействие монокarbонильных соединений с HN. Продуктами таких реакций могут быть различные карбо- и гетероциклы. Так, в результате реакции N-ацетонил- и N-фенацетонил- с арилметилмалонитрилами региоселективно образуются азотилзамещенные пираны **34** [41, 42] (схема 9), при этом характер заместителей в азотном цикле не оказывает заметного влияния на протекание реакции. Важно лишь отсутствие больших стерических затруднений.



Две молекулы ароматических β-кетонитрилов **35a–d** термически взаимодействуют с молекулой МН (схема 10), образуя пираны (**36a–d**, 12–52%) [43].

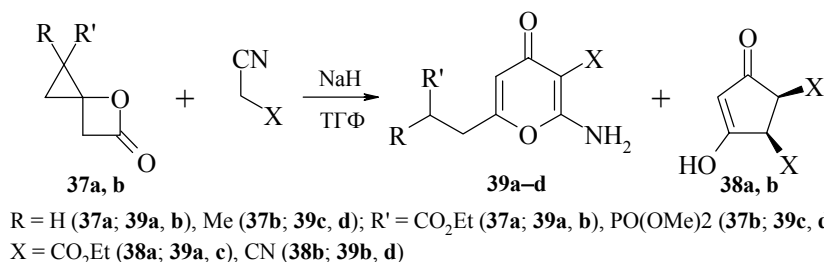
Схема 10



Позднее была обнаружена возможность синтеза 2-амино-4*H*-пиранов циклизацией пропиофенона с МН (**3**, Ar = 2-C₄H₃O, Z = CN, COOEt) или с фурфуролом и МН [44].

Присоединение МН или ЦУЭ по карбонильной группе дикетенов (схема 11) [45] ведет к трансформации кольца 5-оксо-4-оксаспиро[2,3]гексанов **37a, b**, и образованию смесей цикlopентенонов **38a, b** с 2-аминопиранами-4 **39a, b** в соотношениях **38a** : **39a** – 3.3 : 1 и **38b** : **39b** – 2 : 1 в случае 5-оксо-4-оксаспиро[2,3]гексана **37a**. При взаимодействии же 5-оксо-4-оксаспиро[2,3]гексана **37b** с МН и ЦУЭ в тех же условиях продуктами реакции были только 2-аминопираны-4 **39c, d** (58% и 64%, соответственно).

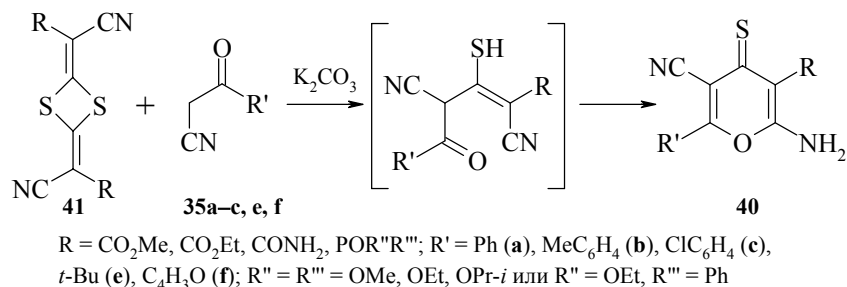
Схема 11



В аналогичных условиях ацилированием метиленактивных нитрилов (МН, ЦУЭ) дикетеном синтезированы 2-аминопираны-4 [46].

Сходные по строению 2-аминопирантионы-4 **40a–c**, получены из 2,4-диилиден-1,3-дитиетанов **41** и бензоилацетонитрилов **35a–c, e, f** [47, 48] (схема 12).

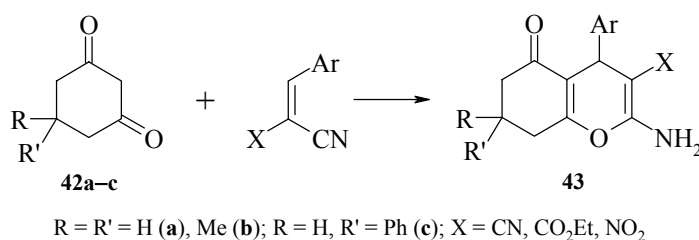
Схема 12



2. Синтез 2-амино-4*H*-бензо[*b*]пиранов

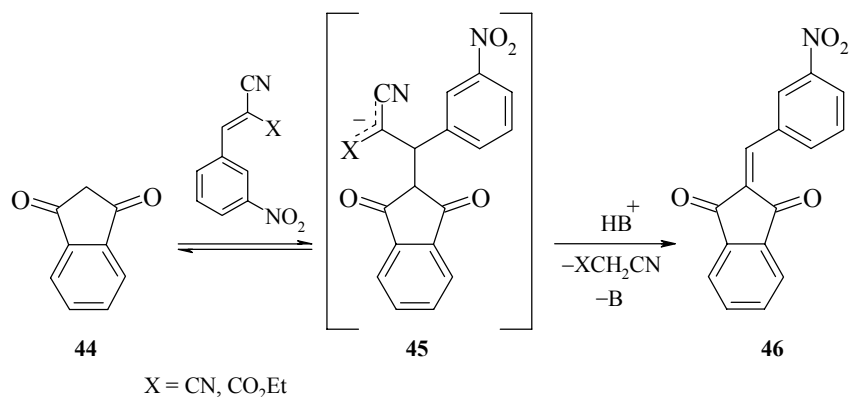
Производные 2-амино-4*H*-бензо[*b*]пиранов (хроменов) получают из НН и соответствующих 1,3-ДКС выдерживанием в ацетонитриле [15], или нагреванием в спирте с органическими основаниями [8, 10]. Так, при взаимодействии арилиденпроизводных МН, ЦУЭ [8] и цианонитроалкенов [49] с циклическими 1,3-дикетонами **42a–c** сначала образуются аддукты Михаэля, циклизирующиеся в соответствующие бензо[*b*]пираны **43** (схема 13).

Схема 13



При взаимодействии 1,3-индандиона **44** с 3-нитробензилиденмалононитрилом происходит обмен метиленовыми компонентами, вероятно, обусловленный дестабилизацией аддукта Михаэля **45** сильным электроноакцепторным заместителем [50], и получается 2-(3-нитробензилиден)-1,3-индандион **46** (схема 14).

Схема 14

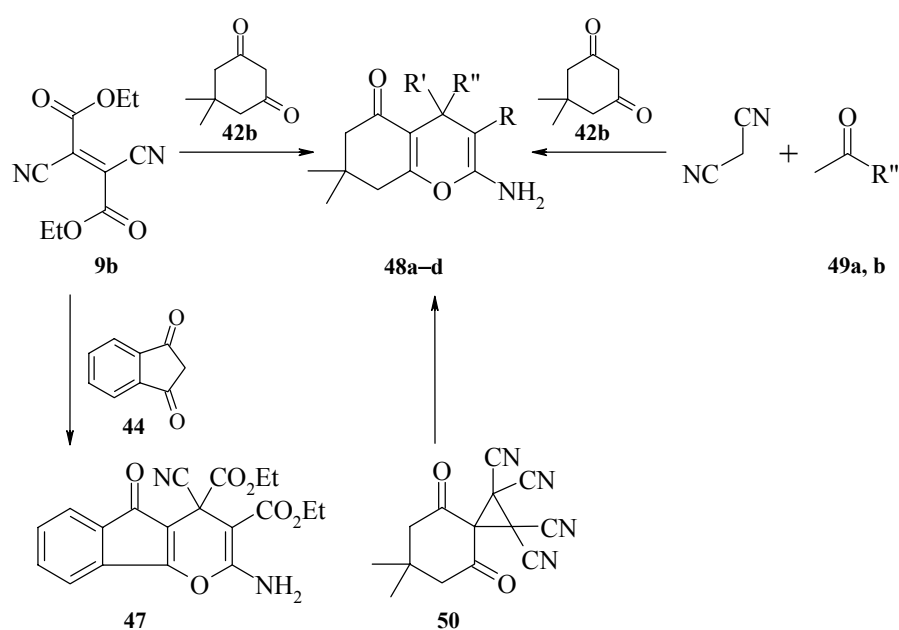


Из 1,3-индандиона с ТЦЭ был синтезирован 2-дицианометилениндандион-1,3, а с диэтиловым эфиром 2,3-дицианофумаровой кислоты **9b** в абсолютном этаноле – 2-амино-4*H*-пиран **47** [15] (схема 15). Из ТЦЭ и индандиона-1,3 так и не был получен пиран, а при проведении реакции с дицианофумаратом не удалось выделить аддукт Михаэля. Эти факты, на наш взгляд, подтверждают, что электроно-

акцепторные заместители дестабилизируют аддукт Михаэля, который может распадаться на несколько более стабильных соединений [50].

Эфир **9b** легко реагирует и с димедоном, при этом выделены и пиран **48a**, и аддукт Михаэля, который далее циклизуется в **48a** [15]. Аналогичные пираны **48b–d** получены трехкомпонентной конденсацией МН, димедона и ацетона **49a** или 1,1-диметоксиацетона **49b** [51] и реакцией 5,5-диметил-1,3-диоксоциклогексан-2-спироциклопропантетракарбонитрила **50** с гидроиодидами ароматических аминов [52] (схема 15).

Схема 15



R = CO₂Et, CN; R' = CN, Me; R'' = Me (**49a**), CH(OMe)₂ (**49b**), CN, CO₂Et

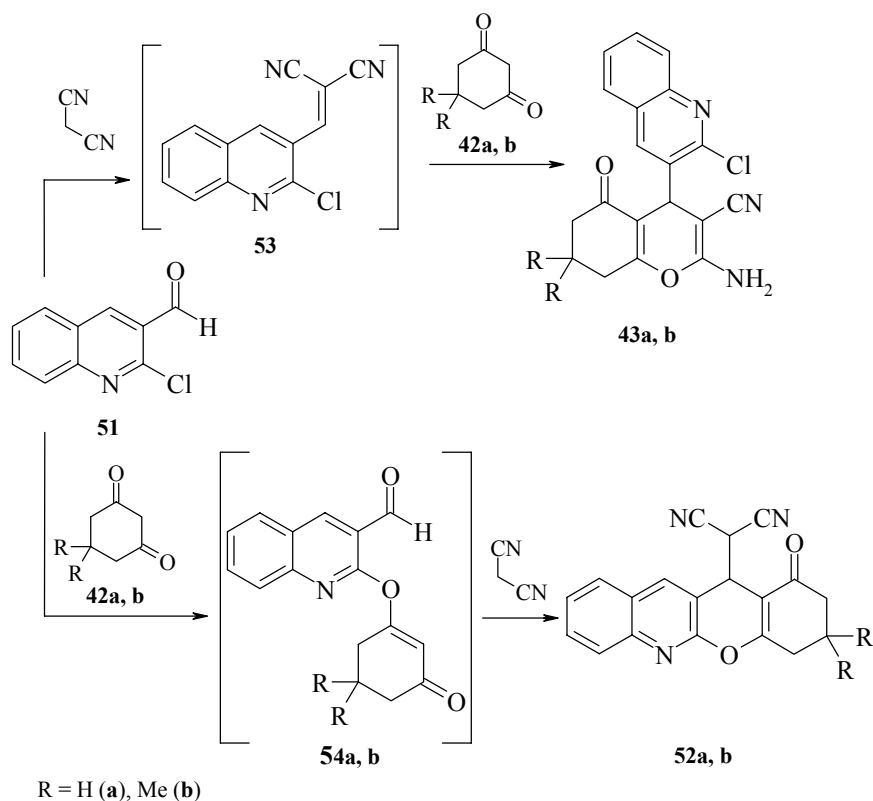
Легко получают бензопираны взаимодействием димедона и цианонитроалкенов. Вероятно, из-за высокой степени поляризации двойной связи и нуклеофильности последних реакция протекает в спирте без катализатора и нагревания [49, 50].

Кроме того, конденсированные 4H-пираны получают трехкомпонентной конденсацией циклических 1,3-ДКС, МН или ЦУЭ и альдегидов, в том числе и ацетальдегида [53].

Региоселективность реакции 3-формил-2-хлорхинолина **51** с МН и циклическими ДКС (схема 16) зависит от очередности введения реагентов в реакцию. Так, последовательное взаимодействие соединения **51** с МН и затем с карбонильным соединением **42a, b** в присутствии триэтиламина приводит к образованию бензопиранов **43**. Изменение порядка добавления реагентов (сначала **42** и затем МН) дает в итоге 4H-бензопиранохинолины **52**. Такое различие, вероятно, связано с

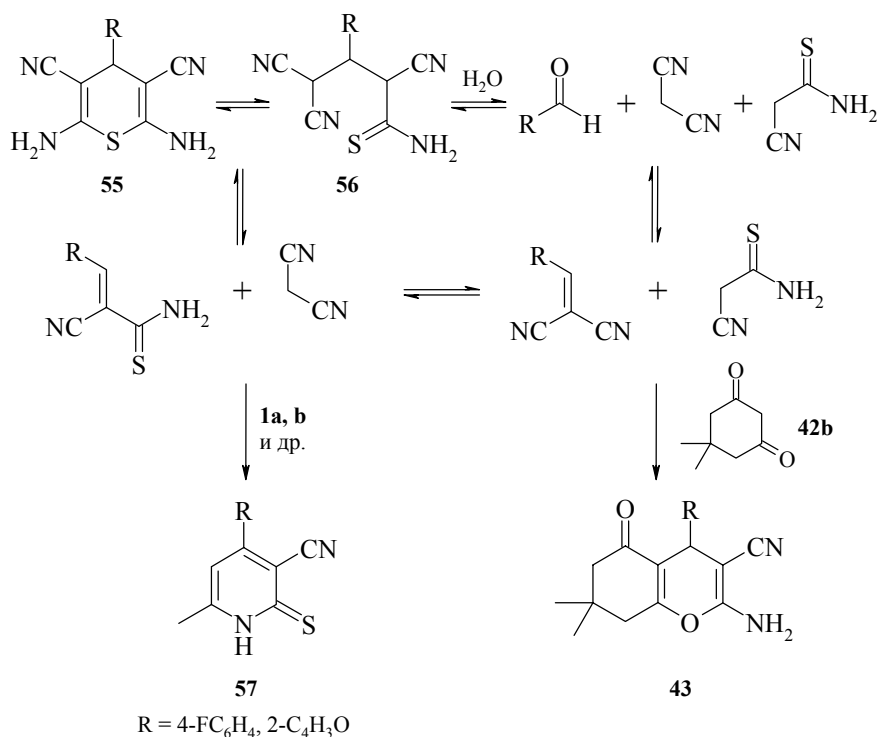
образованием разных интермедиатов **53** и **54** и последующими их реакциями с соединениями **42** и МН соответственно [54].

Схема 16



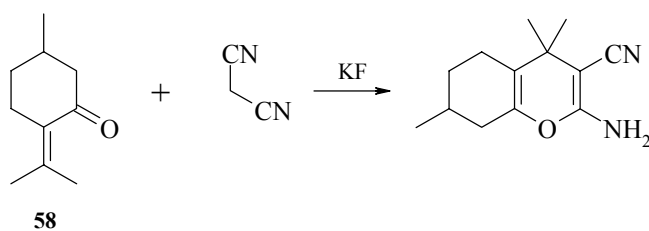
Другой способ получения хроменов заключается во взаимодействии 4*H*-тиопиранов **55** с димедоном [55]. Тиопираны **55** претерпевают в бензоле раскрытие цикла до интермедиата **56**, который может гидролизываться до исходных альдегидов и нитрилов. Последующее направление реакции определяют конкурирующее равновесие при образовании НН из смеси альдегида и нитрилов или из интермедиата **56** и скорость взаимодействия образовавшихся НН с кетонами **1**, **42**. Напротив, при взаимодействии 4*H*-тиопиранов с ацетилацетоном, ацетоуксусным эфиром, ацетоном, ацетофеноном, цикlopentanоном и циклогексаноном продуктами реакции являются пиридинтионы **57** (схема 17). Это различие объясняется равновесием, устанавливающимся между образующимися нитрилами, характерным для неопределенных соединений родственных классов [50], и их избирательной реакционной способностью.

Схема 17



Реакция пулегона **58** с МН, катализируемая KF [36], протекает высокорегіо-селективно с образованием 2-амино-4,4,7-триметил-3-циано-5,6,7,8-тетрагидро-4H-бензо[*b*]пирана (схема 18).

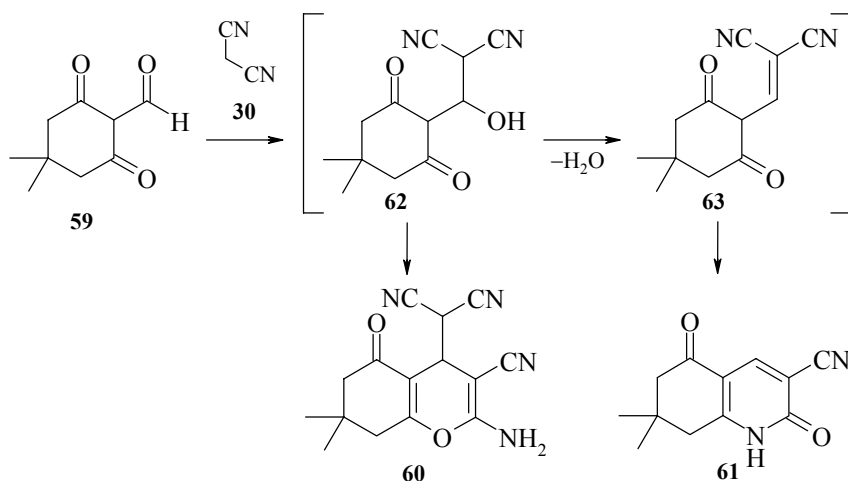
Схема 18



Конденсация 1,3-ДКС с нитрилами, содержащими активную метиленовую группу, не всегда ведет к образованию пиранов, так как ход процесса зависит от многих факторов. Например, реакция 2-формилдимедона **59** с МН (схема 19) приводит к смеси 2-аминопирана (**60**, 79%) и 2-(1H)пиридоны (**61**, 20%) [56]. По-видимому, сначала соединение **59** присоединяет молекулу МН, давая аддукт **62**,

в котором вторая молекула МН формально замещает гидроксильную группу с последующей циклизацией в пиран **60**. При недостатке МН из аддукта **62** элиминированием воды образуется НН **63**, циклизующийся в хинолиндион **61**.

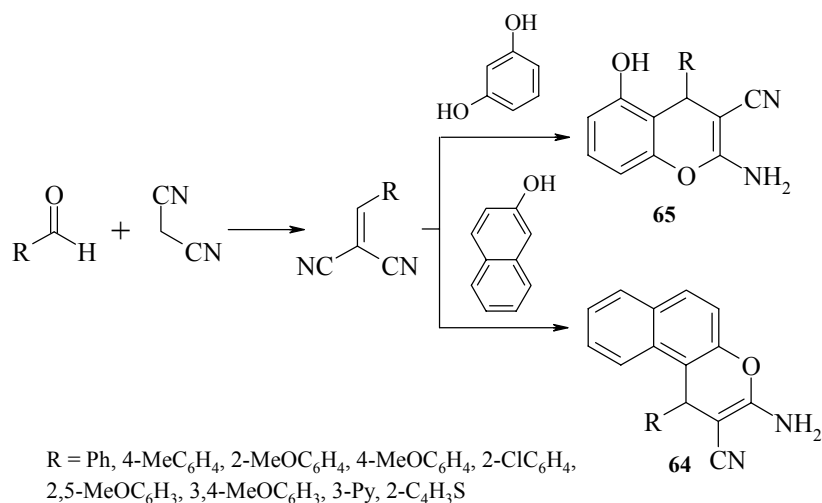
Схема 19



Ароматические 2-гидроксикарбонильные соединения избирательно реагируют с метиленактивными нитрилами, образуя бензопираны. Подробно изучены реакции замещенных салициловых альдегидов с производными циануксусной кислоты [57, 58].

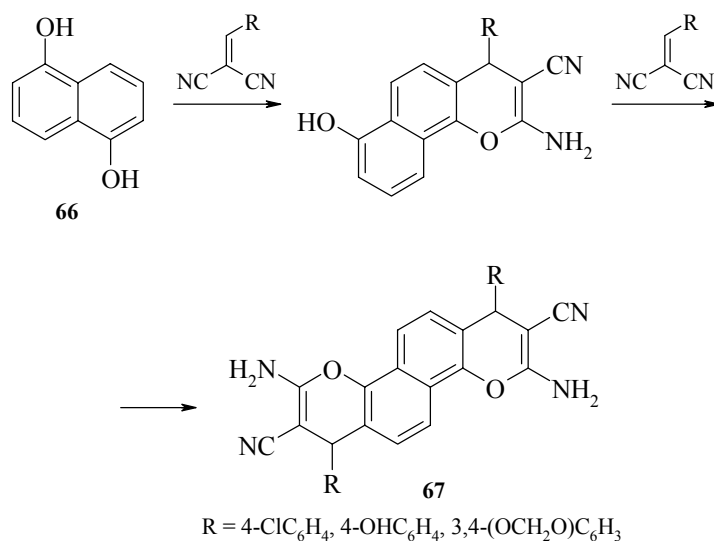
Взаимодействие β -нафтола с бензальдегидами и МН или с бензилиденмалонитрилами дает 4*H*-хромены **64**. Эти же методы были применены для синтеза 5-гидрокси-4*H*-хроменов **65** из резорцина [59] (схема 20).

Схема 20



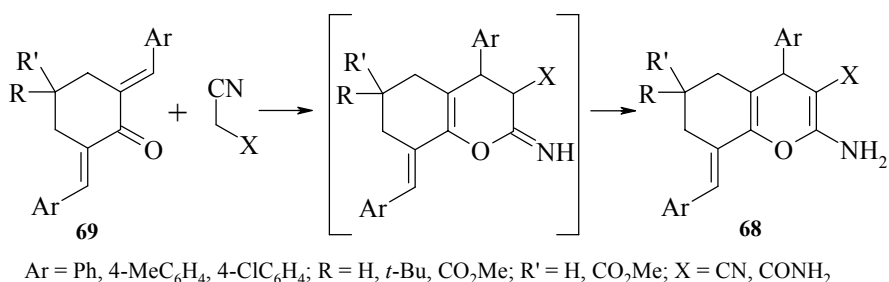
Пираны получают с высокими выходами из арилиденмалононитрилов **3** и α -нафтола [60] или 1,5-дигидроксинафталины **66**. Продуктами реакций последнего с соединениями **3** (схема 21) в соотношении 1 : 2 являются нафтодипираны **67** [61]. Так же ведут себя 2,3- и 1,6-нафталиндиолы, образующие нафтопираны и нафтодипираны, а 1,7- и 2,7-нафталиндиолы не реагируют с HN , что происходит, вероятно, из-за пространственных затруднений [23].

Схема 21



Иной тип бензо[*b*]пиранов **68** получают (61–90%) в кислой среде из α,β -ненасыщенных кетонов **69** по схеме 22 [62, 63].

Схема 22



Получение бензопиранов возможно и рециклизацией некоторых соединений. Например, в зависимости от строения и условий изоксазолы можно рассматривать как латентную форму цианкетон, иминокетон и некоторых других соединений [64]. Так, в присутствии салицилового альдегида 5-метилизоксазол рециклизуется

в 3-ацетилкумарин через соответствующий кумаринимид [65]. Термической рециклизацией 5-(2-оксифенил)изоксазолов получены 2-имино-4-оксикумарины [66].

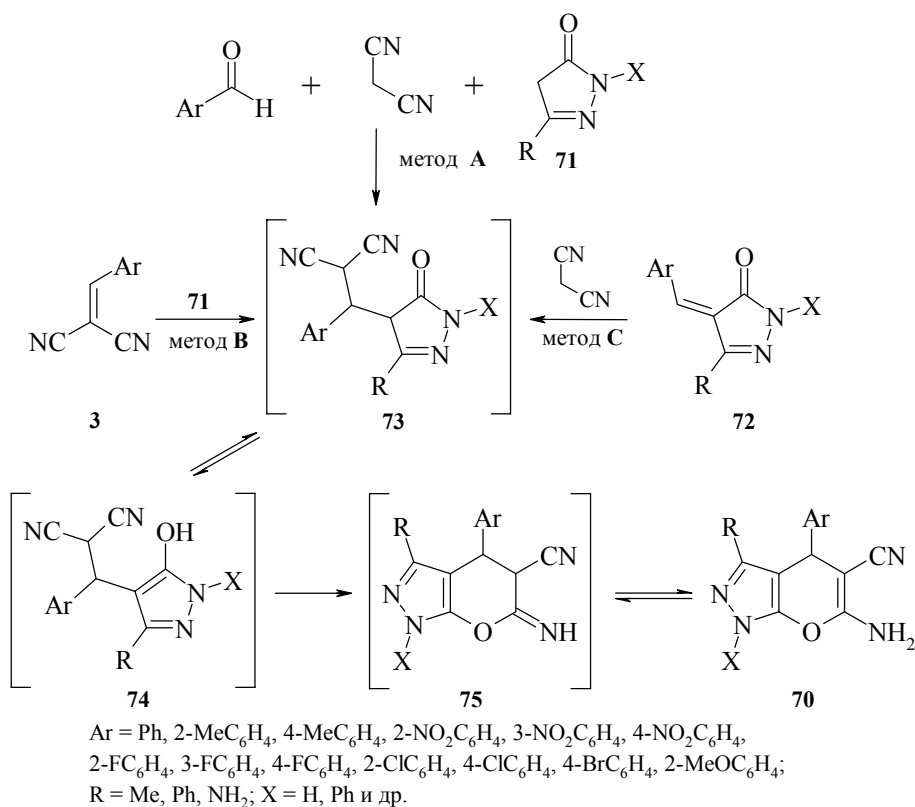
3. Получение 2-амино-4*H*-пиранов, аннелированных с гетероциклами

3.1 Синтез пиразолопиранов

Циклизация 5-пиразолонов в пиразоло[3,4-*b*]пираны впервые была изучена на примере реакций с ТЦЭ [67]. Затем было показано, что 3-метил-1-фенил-5-пиразолон [68] и 3-метил-5-пиразолон [10] образуют с арилиден- и фурфурилиденмалононитрилами соответствующие 2-аминопиразоло[3,4-*b*]пираны. Аналогичные пираны получены также из 4-арилиден-3-метил-1-фенил-5-пиразолонов и МН [69] и из 3-метил-1-фенилпиразолона-5 и 2-(*N*-бензил-3-индолил)-1,1-цианонитроэтилена [49].

В работе [72] предложен удобный метод синтеза пиразоло[3,4-*b*]пиранов **70** (схема 23) трехкомпонентной конденсацией 3-метил-5-пиразолона **71**, МН и ароматических альдегидов в метиловом спирте под действием органических оснований (метод **A**).

Схема 23



На первой стадии образуются арилиденмалононитрил **3** или 4-арилиден-3-метил-5-пиразолон **72**, дальнейшее присоединение к которым пиразолона **71** или МН соответственно приводит к одному и тому же 4-(1-арил-2,2-дицианоэтил)-3-метил-5-пиразолону **73**. Для подтверждения схемы процесса и с учетом обратимости реакции Михаэля в трехкомпонентной конденсации изучено взаимодействие **3** с **71** (метод **B**), нагревание которых в метаноле с добавлением морфолина приводит к пиразоло[3,4-*b*]пиранам **70** с высокими выходами. Непродолжительное перемешивание этих же реагентов в метаноле без катализатора при 20–25°C дает 4-(1-арил-2,2-дицианоэтил)-3-метил-5-пиразолон **73**. Показано также, что катализируемая морфолином реакция 4-арилиден-3-метил-5-пиразолонов **72** с МН приводит к образованию 2-аминопиразолопиранов **70** (метод **C**). Рассматриваемые превращения протекают, вероятно, через промежуточные продукты ($73 \rightleftharpoons 74 \rightleftharpoons 75$), которые не могут быть изолированы в методе **C** [68] из-за того, что соединения **73** термически или под действием органических оснований превращаются в пираны ($75 \rightleftharpoons 70$). Таким образом, трехкомпонентная конденсация альдегида, МН и пиразолона может протекать по обоим направлениям одновременно.

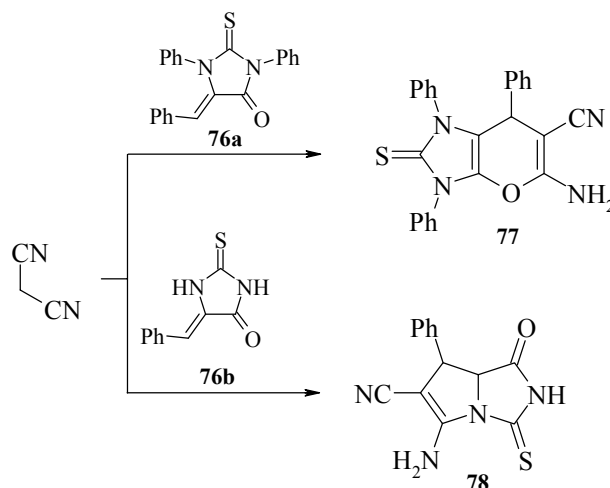
Спектры ПМР, снятые для подтверждения строения выделенных продуктов, показали, что пиразолон **73** существует (по крайней мере, в растворе в ДМСО) в равновесии с таутомерной формой 5-гидрокси-3-метил-1-фенил-4-(1-арил-2,2-дицианоэтил)пиразолонов **74**. Соотношение этих форм в исследованных примерах колеблется в пределах 4 : 1 – 6 : 1.

В нейтральной среде устанавливается равновесие между соединениями **73** и **70**, смещающееся при нагревании в сторону образования циклического продукта [71].

Все вышесказанное справедливо и для взаимодействия 1-гетерил-3-метил-(фенил)пиразолонов-5 с бензилиденмалононитрилом [72].

Из 3-аминопиразолона-5 и 5-амино-3-фенилпиразолона-5 и бензилиденмалононитрила получены соответствующие 3,6-диаминопиразоло[3,4-*b*]пираны, что подтверждает факт циклизации промежуточного аддукта Михаэля за счет атома кислорода, а не за счет атома азота [73].

Схема 24



В указанную реакцию вступают и другие гетероциклы, содержащие по соседству с карбонильной активную метиленовую группу. Так, тиогидантоин **76a** с МН дает пирано[3,2-*d*]имидазол **77**, тогда как тиогидантоин **76b** – пирроло[1,2-*c*]имидазол **78** [74] (схема 24), что еще раз подтверждает значительное влияние заместителей на региоселективность реакции.

3.2 Производные пирана-2, пиридина и индол в синтезе аннелированных пиранов

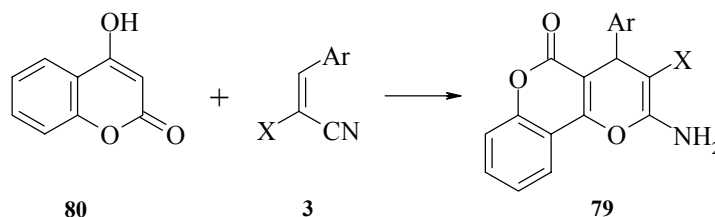
Пирано[3,2-*c*]бензопираны **79**, как показано на схеме 25, можно получить взаимодействием 4-гидроксикумарина **80** с различными реагентами:

а) С арилиденцианоацетамидами **3** ($Z = \text{CSNH}_2$) – кипячением в бензоле с триэтиламинем в течение 1 часа. При этом сильные электронодонорные заместители оказывают ингибирующее действие на реакцию Михаэля. Так, 3,4-диметоксибензилиденцианоацетамид при 20–25°C с 4-гидроксикумарином не реагирует, однако в кипящем бензоле образуется пиран **79** с низким выходом.

б) С арилиденэтилцианоацетатами **3** ($Z = \text{COOEt}$) при кратковременном нагревании в этаноле в присутствии каталитических количеств морфолина.

в) С арилиденмалонитрилами **3** ($Z = \text{CN}$) в присутствии эквимольного количества морфолина при 20–25°C (82%), в пиридине [75] или в кипящей воде [76]. При этом не удается выделить аддукт Михаэля [5].

Схема 25

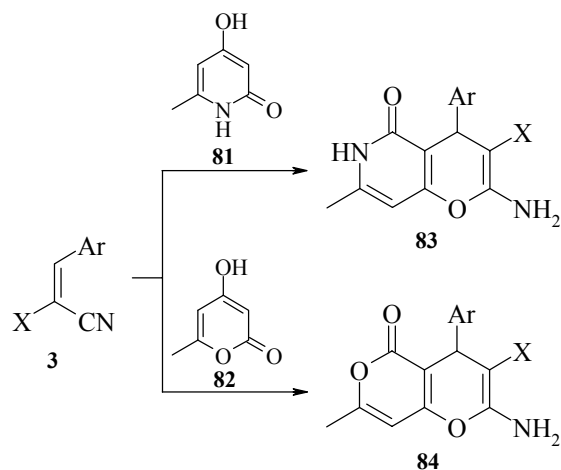


Ar = Ph, 4-FC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-HOC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-EtOC₆H₄, 2-C₄H₃O;
X = CN, CO₂Et, CSNH₂

Изучено взаимодействие (схема 26) 4-гидрокси-6-метил-2-пиридоны **81** и 4-гидрокси-6-метил-2-пирана **82**, с арилиденмалонитрилами [77–78]. Показано, что реакция соединений **81** или **82** и **3** в спирте при нагревании с органическими основаниями приводит к аннелированным пиранам **83**, **84** с высокими выходами.

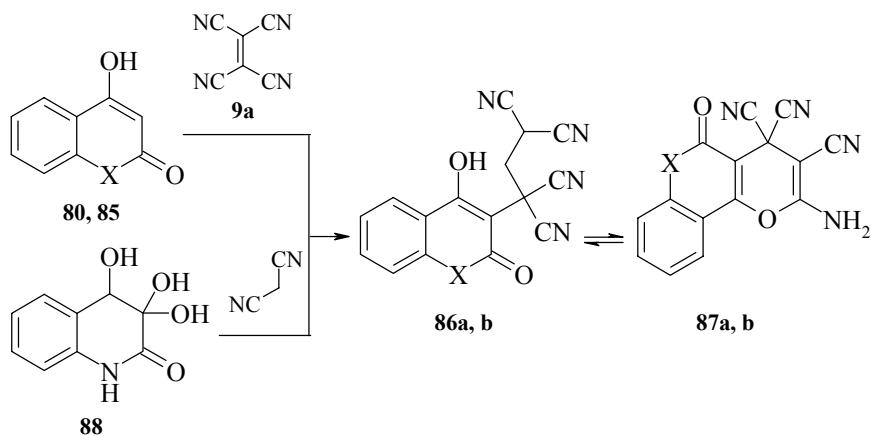
В эту реакцию в указанных условиях не вступают НН с малоактивной двойной связью, такие как 4-(диалкиламино)бензилиденмалонитрилы и, тем более, 4-(диалкиламино)бензилиденциануксусные эфиры [77, 78].

Взаимодействием НН с 5-(*X*-сульфонил)хинолин-8-олами ($X = \text{NHPh}$, NHMe , NMe_2 , NEt_2 , *N*-морфолинил, *N*-пиперидинил) в абсолютном спирте получают 2-амино-4-арил-6-(*X*-сульфонил)-4*H*-пирано[3,2-*h*]хинолины [80].



Ar = Ph, 4-*i*-PrC₆H₄, 3-OHC₆H₄, 2-HalC₆H₄, 4-HalC₆H₄, 3-NO₂C₆H₄,
4-NO₂C₆H₄, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 2-Cl-6-FC₆H₃, 2,4-ClC₆H₃, 2-C₁₀H₇;
X = CN, CO₂Me, CO₂Et

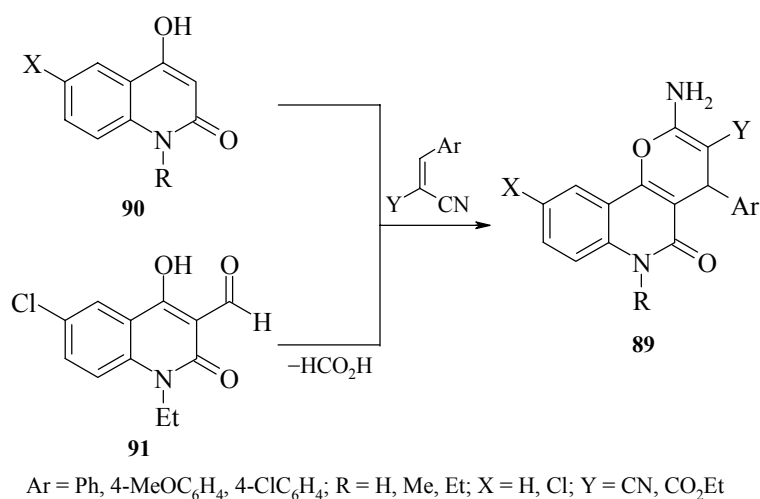
4-Гидроксикумарин и 4-гидроксихинолин **85**, реагируя с ТЦЭ, образуют аддукты **86a, b**, которые в зависимости от условий могут существовать в виде пирано[3,2-*c*]кумарина **87a** и в виде пирано[3,2-*c*]хинолина **87b**. Хинизатингидрат **88** (в отличие от аналогичных реакций 1,3-индандиона и нингидрина) дает похожие продукты [3] (схема 27).



X = O (**80**, **86a**, **87a**), NH (**85**, **86b**, **87b**)

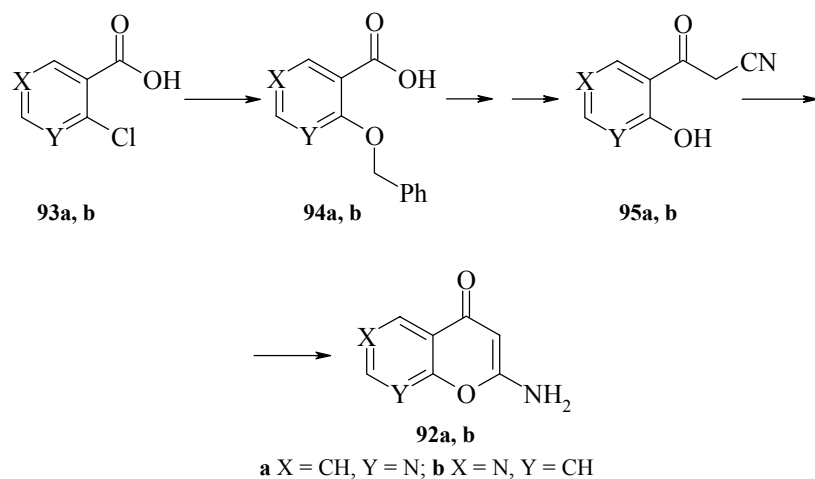
В работах [2, 60] пираны **89** получены взаимодействием производных 4-гидрокси-2-хинолинона **90** и **91** и НН (схема 28).

Схема 28



Получать конденсированные 2-аминопираны **92a, b** можно и исходя из 4-хлорникотиновой **93b** или 2-бензилоксиникотиновой кислоты **94a** каталитическим гидрогенолизом бензилоксиникотиноилацетонитрилов через соответствующие оксиникотиноилацетонитрилы **95** [81, 82] (схема 29). Этот метод пригоден для синтеза 2-аминопиранов, не замещенных в положении 3.

Схема 29

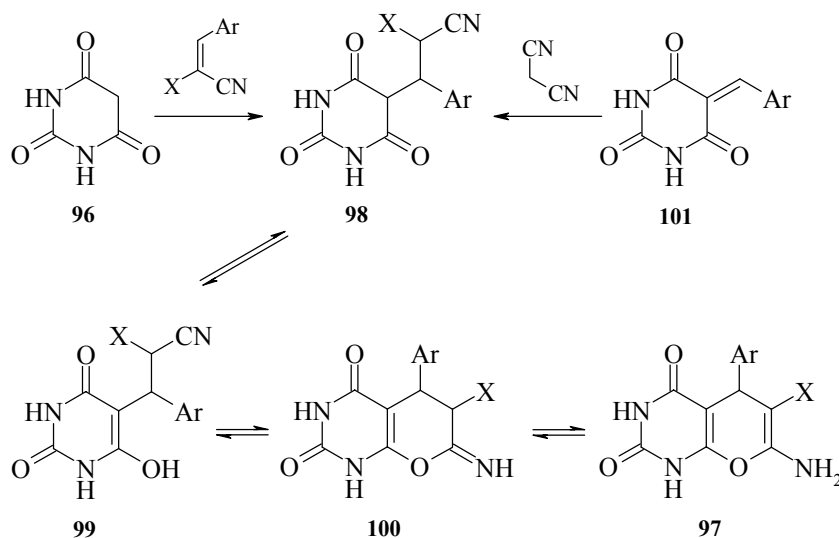


В общем случае 1,6-кето- и 1,6-гидроксинитрилы дают при циклизации 2-аминопираны. Так, 1-гидрокси-2-фенацил-3-цианоиндол при стоянии в спиртовом растворе превращается в N-оксид 1-амино-3-фенилпирано[4,3-*b*]индола [83].

3.3 Получение пиридинопиранов

В результате взаимодействия барбитуровой кислоты **96** с НН в водном диоксане (~2 : 1) [84, 85] при кратковременном кипячении с высокими выходами образуются пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-дионы **97** (схема 30).

Схема 30



a Ar = Ph, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄; X = CO₂Et;

b Ar = Ph, 2-HalC₆H₄, 3-HalC₆H₄, 4-HalC₆H₄, 2-NO₂C₆H₄, 3-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄; X = CN

На первой стадии кислота **96** присоединяется по реакции Михаэля к НН **3** с образованием таутомерных аддуктов (**98** $\rightleftharpoons$ **99**), которые циклизуются в пираны (**100** $\rightleftharpoons$ **97**). Подтверждением хода процесса является идентичность продуктов, полученных из 5-бензилиденбарбитуровой кислоты **101** и МН и из барбитуровой кислоты **96** и бензилиденмалононитрила.

Так же без катализатора барбитуровая кислота присоединяется к ТЦЭ при кратковременном нагревании в тетрагидрофуране или диоксане с образованием 7-амино-5,5,6-трициано-5*H*-пирано[2,3-*d*]пиримидин-2,4(1*H*,3*H*)-диона. Однако, при более интенсивном и продолжительном нагревании получается бис(6-гидроксидиоксо-1,2,3,4-тетрагидропиримидин-5-ил)малононитрил.

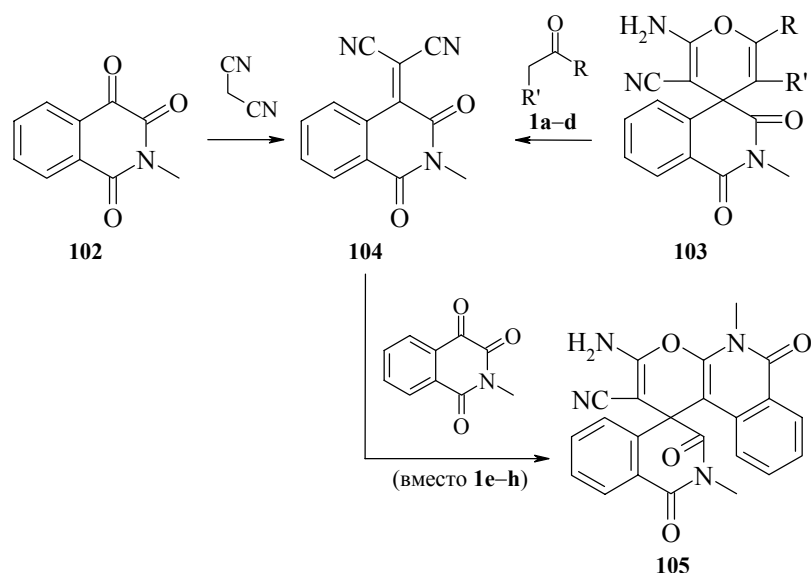
N,N-Диметилбарбитуровая кислота ведет себя аналогично барбитуровой [67].

4. Синтез гетероциклоспиропиранов

Данные о синтезе гетероциклоспиропиранов немногочисленны, однако, в последнее время спирособъединения привлекают внимание многих ученых как потенциальные лекарственные препараты.

Взаимодействием 2-метил-4-оксогетерофталимида **102** с соединениями, содержащими активную метиленовую группу, такими как ацетилацетон **1a**, этиловые эфиры ацетоуксусной **1b**, бензоилуксусной **1c** и метиловый эфир пировиноградной кислоты **1d**, были получены спиропираны **103** [86]. При взаимодействии 4-дицианометилен-2-метилгетерофталимида **104** с бензоилацетоном **1e**, дибензоилметаном **1f**, цианацетамидом **1g** и оксиндолом **1h** конечным продуктом в четырех случаях оказалось одно и то же соединение **105**. Авторы объясняют это ретрораспадом аддуктов Михаэля при взаимодействии соединений **104** и **1e–h** с образованием гетерофталимида **102**, который затем реагирует с соединением **104**, оставшимся в реакционной смеси (схема 31).

Схема 31

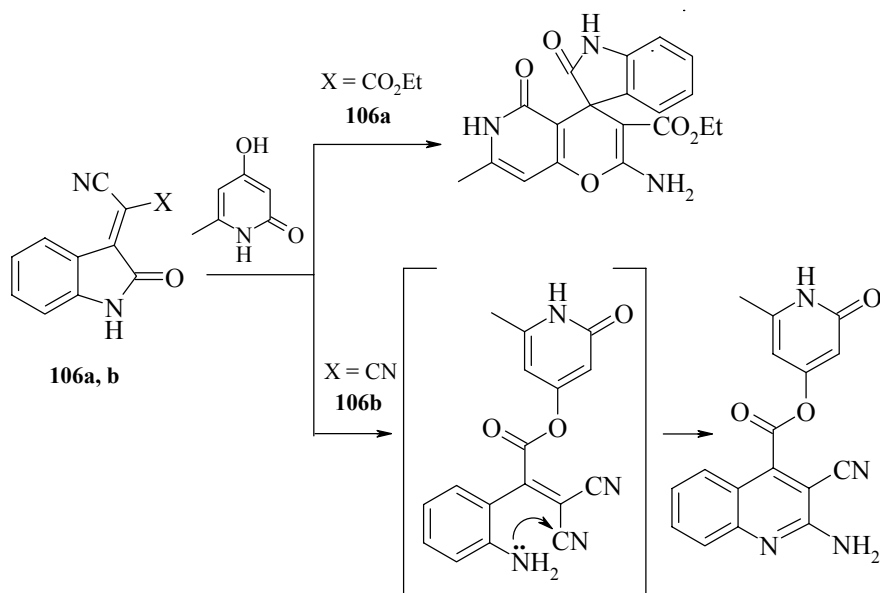


Аналогичным образом – взаимодействием соединения **104** и ДКС, в том числе 1,3-циклогександиона [87], димедона, ацетоуксусных эфиров, ацетилацетона [88], 3-метил-1-фенилпиразол-5-она, барбитуровой кислоты [87], 4-гидроксикумарина, 1,3-индандиона [89], а также 1-нафтола и резорцина [90] – получены замещенные спиро[оксиндол-3,4'-(2'-амино-4'-H-пираны)].

2,2-Дицианометилен-1,3-индандион легко реагирует с 1,3-ДКС [88] и образует различные спирособъединения. К подобному результату приводит и взаимодействие 3-(α -этоксикарбонил- α -циано)метилен-2-индолон **106a** с 4-гидрокси-6-метил-2-пиридоном (схема 32), тогда как 3-(α,α -дициано)метилен-2-индолон **106b** ведет

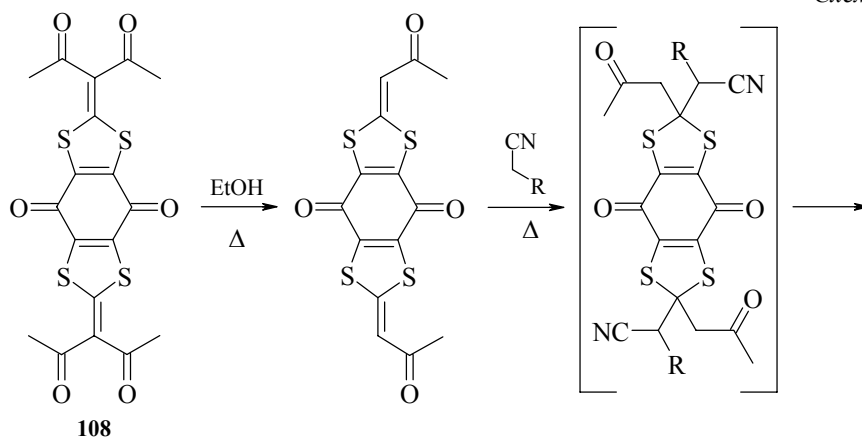
себя иначе [82]. Очевидно, это происходит из-за внутримолекулярной циклизации интермедиата **107**, являющегося продуктом раскрытия цикла **106**.

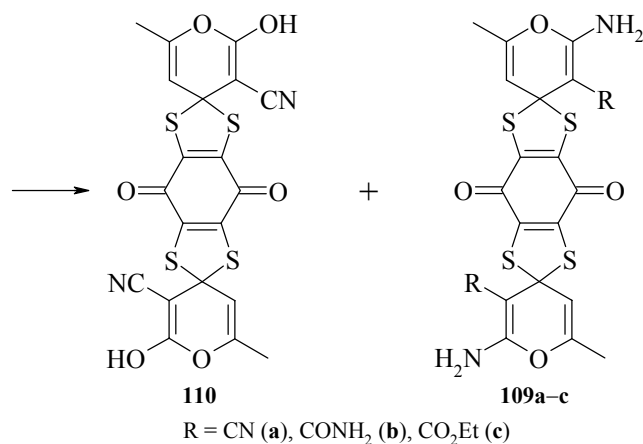
Схема 32



Присоединение карбонильных соединений по Михаэлю к 2-оксогетарилиден-малонитрилам расширяет границы применимости реакции к синтезу спиро-соединений пиранового ряда [86, 87, 91–93]. Интересный факт был замечен при изучении метода синтеза диспирогетероциклических систем из 2,6-ди-(1-ацетил-2-оксопропилиден)-би-1,3-дитиоло[4,5-*b*:4',5'-*e*]бензохинона **108** [94] (схема 33).

Схема 33

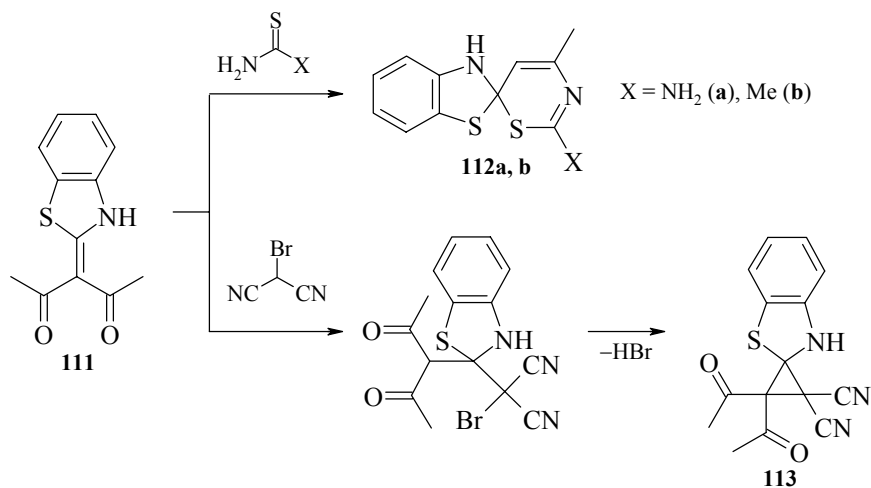




При его взаимодействии с МН или с цианоацетамидом (ЦАА) происходит элиминирование одной из двух ацетильных групп, сопровождающееся нуклеофильным присоединением МН или ЦАА к двойной связи с последующей циклизацией в пираны **109a, b**. Взаимодействие же с ЦУЭ дает два продукта **110** – из охлажденной реакционной смеси и **109c** – из маточного раствора. Вероятно, это происходит из-за внутримолекулярной атаки ОН-группы по этоксикарбонильной и по циано-группе с образованием соединений **110** и **109**, соответственно.

То же самое происходит и при синтезе спиропиранов из 2-(1-ацетил-2-оксопропилиден)бензотиазола **111** [95] (схема 34). Здесь при взаимодействии бензотиазола **111** с тиомочевой и тиацетамидом образуются спиро(тиазин-6,2'-бензотиазолы) **112**. При взаимодействии **111** с броммалононитрилом образуется спиро(циклопропанбензотиазол) **113**. По той же схеме реагируют с броммалононитрилом алкил- и ариленцианоэфиры и ариленцианоацетамиды.

Схема 34



Спиро(пиперидинопираны) получали трехкомпонентной конденсацией кетон пиперидинового ряда, МН и различных 1,3-ДКС [19, 96, 97]. При использовании замещенных пиразол-5-онов применяли электрохимический метод синтеза.

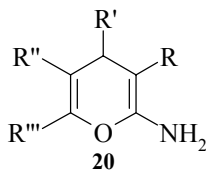
5. Биологическая активность замещенных 2-амино-4H-пиранов

Замещенные 2-амино-4H-пираны вызывают большой интерес из-за возможностей их практического применения в качестве лекарств, пестицидов, аналогов природных веществ, красителей и других практически важных препаратов. Их легко модифицировать в органические соединения различных классов (ароматические углеводороды, азины), которые трудно синтезировать другими методами [3].

Некоторые производные пиранов, в том числе и конденсированные 2-амино-3-циано-4H-пираны, являются биологически активными и предложены для использования в качестве противоаллергических и противоастматических средств [72].

2-Амино-4-арил-5-оксо-3-циано-4H-пирано[3,2-с]бензопираны являются промежуточными продуктами в синтезе антикоагулянта варфарина [75] и различных родентицидных препаратов [76].

Пираны **20** понижают содержание холестерина и липидов в крови, обладают спазмолитическим действием, понижают кровяное давление, регулируют деятельность сердца [9].



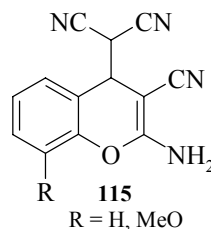
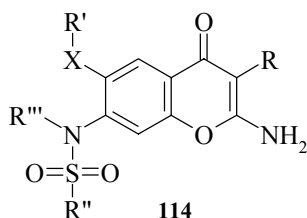
R = Alk, Ph, CO₂Alk, CO₂C_nH_(2n-2);

R' = Alk, OAlk, CO₂Alk, CO₂C_nH_(2n-2), Hal, Ar, Py, C₄H₃S(O), CF₃, NO₂, CN;

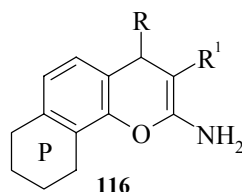
R'' = Alk, OAlk, CO₂Alk, CO₂C_nH_(2n-2), CO₂C_nH_(2n-4);

R''' = H, Alk

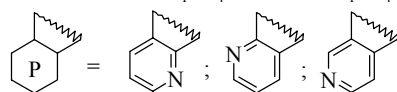
Кроме этого, они могут применяться для лечения разных форм слабоумия, в том числе и при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, различных склерозов и черепно-мозговых травм. Они пригодны для лечения и профилактики церебральной анемии, паралича, депрессивных состояний и психозов, таких как, например, шизофрения [98].



Производные бензопиран-4(4*H*)-онов общей формулы (**114**, R = H, Hal, NO₂, CN или другие группы; R' = Ar, Het; R'' = незамещенный или галогензамещенный алкил, алкенил или арил; R''' = H, алкил или ацил; X = O, S или NH) или их соли могут быть использованы в качестве иммуномодуляторов и для профилактики и лечения разного рода болезней соединительных тканей, диабетов, псориаза, злокачественной анемии, язвенных колитов, хронических гепатитов [99]. Бензопираны **115** пригодны для синтеза полициклических гетероциклов [100].

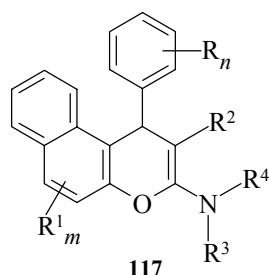


R = Ph, C₄H₉S, C₄H₉O; R¹ = CN, CO₂NH₂, CONR²R³; R⁴SO₂;
R², R³ = H, Alk (C₁–C₄); R⁴ = Alk (C₁–C₄), Ph;



Многие кумарины и хромоны проявляют заметную биологическую активность, что привлекает внимание к синтезу гетероциклических производных этих соединений.

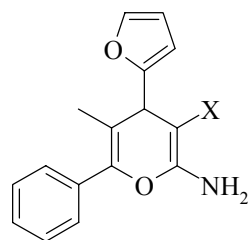
Соединения общей формулы **116** активны при лечении иммунных болезней, при которых значительную роль играет избыточное разрастание клеток или избыточное выделение некоторых ферментов (ревматоидные артриты, атеросклерозы, циррозы, злокачественные опухоли) [101].



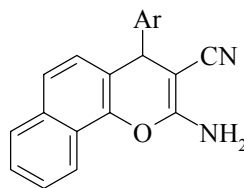
R = Hal, OH, Alk (C₁–C₄), OAlk (C₁–C₄), NO₂, OCF₃ и т.д.;
R¹ = Hal, OH, OAlk (C₁–C₄), NO₂, CF₃ и т.д.;
R² = CN, CO₂R; R³, R⁴ = H, Alk (C₁–C₄), COAlk (C₁–C₄) и т.д.;
n, m = 0, 1, 2

Соединения **117** используют при лечении иммунных заболеваний и диабетических осложнений, являющихся результатом повышения проницаемости кровеносных сосудов и изменения кровяного давления [102].

Пираны **118a, b** были исследованы на антибактериальную активность и показали хорошие результаты [44]. 2-Амино-4-арил-3-циано-4*H*-нафто[1,2-*b*]пираны **119a, b** оказались биологически активными соединениями, предотвращающими рост и размножение клеток путем вмешательства в одну из фаз клеточного цикла [103].

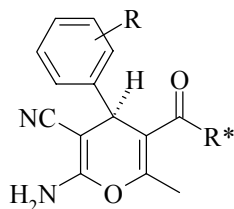


118a X = CN;
118b X = CO₂Et



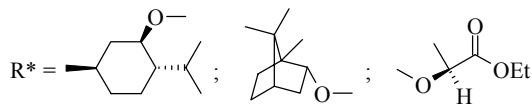
119a Ar = 3-Py;
119b Ar = 3-NO₂C₆H₄

Хиральные 2-амино-4*H*-пираны **27, 120** обладают потенциальной фармакологической активностью, так как являются изомерами 1,4-дигидропиридинов, широко используемых в медицине как высокоактивные антагонисты кальция [38].

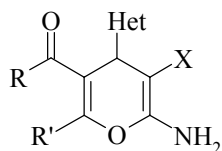


27, 120

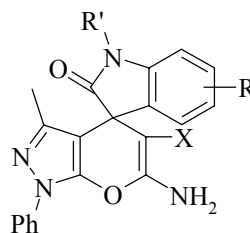
R = H, 3-NO₂, 2-Me, 4-Me, 4-Hal, 4-CN;



Вызывает большой интерес синтез замещенных пирано[2,3-*d*]пиримидинов – кислородных аналогов пиридо[2,3-*d*]пиримидинов, применяемых в медицине и в сельском хозяйстве [104].



121a X = CN;
121b X = CO₂Et



122a–c

X = CO₂Et (**a**, **b**), CN (**c**);
 R = 5-F (**a**, **b**), 4-CF₃ (**c**);
 R' = H (**c**), COMe (**a**), CH₂N ---  (**b**)

Среди описанных в работе [12] соединений типа **121** выявлены вещества, представляющие интерес в качестве пестицидов.

Ряд соединений общей формулы **122a–c** обладает пестицидной активностью, причем соединения **122b**, **c** эффективны даже в низких концентрациях [92].

Кроме того, любые соединения, содержащие енаминонитрильный фрагмент, представляют собой удобные синтоны для органического синтеза [1–3, 77].

Литература

1. Taylor E.C., McKillop A., *The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and o-Aminonitriles*, New York: Intersci. Publ., 1970, p. 415.
2. Freeman F., *Chem. Rev.* **1980** 80 (4) 329.
3. Бабичев Ф.С., Шаранин Ю.А., Литвинов В.П. и др., *Внутримолекулярное взаимодействие нитрильной и C-H-, O-H-, и S-H-групп*, Киев: Наукова думка, 1985.
4. Elnagdi M.H., Sherif M.S., Rafat M.M., *Heterocycles* **1987** 26 (2) 497.
5. Гончаренко М.П., Шаранин Ю.А., *ЖОрХ* **1993** 29 1465.
6. Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Литвинов В.П., *Успехи химии* **1998** 67 (5) 442.
7. Шаранин Ю.А., *ЖОрХ* **1980** 16 2188.
8. Шаранин Ю.А., Промоненков В.А., Шаранина Л.Г., *ЖОрХ* **1982** 18 625.
9. Meyer H., Bossert F., Vater W., Stoepel K., Патент СССР 466 682; *РЖХим.* **1975** 50121П.
10. Шаранин Ю.А., Щербина Л.Н., Шаранина Л.Г., Пузанова В.В., *ЖОрХ* **1983** 19 164.
11. Шестопалов А.М., Шаранин Ю.А., Хикуба М.Р. и др., *ХГС* **1991** (2) 205.
12. Промоненков В.К., Хикуба М.Р., Шаранин Ю.А., в кн. *Химия и технология пиридинсодержащих пестицидов*, Черноголовка, 1988, с. 126.
13. Martin N., Martinez-Grau A., Seoane C., et al., *Liebigs Ann. Chem.* **1993** 801.
14. Meyer H., Bossert F., Vater W., Stoepel K., Ger. Offen 2 235 406; *Chem. Abstr.* **1974** 80 120765.

15. Rappoport Z., Ladkani D., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974** 2595.
16. Абраменко Ю.Т., Борщев Н.А., Всеволожская Н.Б. и др., *Новые химические средства защиты растений*, М.: НИИТЭХИМ, 1979, с. 7.
17. Шаранин Ю.А., Гончаренко М.П., Шестопапов А.М., *ЖОрХ* **1985** 21 2470.
18. Шаранин Ю.А., Промоненков В.К., Шестопапов А.М., *ЖОрХ* **1982** 18 630.
19. Емельянова Ю.М., *Материалы конф. "Актуальные тенденции в органическом синтезе на пороге новой эры"*, Санкт-Петербург, 1999, с. 23а, с. 24а.
20. Промоненков В.К., Шаранин Ю.А., Шестопапов А.М., *Пестициды*, М.: НИИТЭХИМ, 1979, с. 31.
21. Лукин П.М., Каюкова О.В., Хрусталева В.Н. и др., *ЖОрХ* **1999** 35 (11) 1724.
22. Ducker J.W., Gunter M.J., *Austr. J. Chem.* **1973** 26 (7) 1551.
23. Elagamey A.G.A., El-Taweel F.M.A.A., Sowellim S.Z.A., *et al.*, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1990** 55 524.
24. El-Taweel F.M.A.A., Sowellim S.Z.A., Elagamey A.G.A., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995** 68 (3) 905.
25. Srivastava S., Batra S., Roy R., Bhaduri A.P., *Indian J. Chem., Sect. B* **1997** 36 25; *Chem. Absr.* **1997** 127 80938.
26. Assy M.G., Hassanien M.M., Zaki S.A., *Pol. J. Chem.* **1995** 69 371.
27. Shestopalov A.M., Niazimbetova Z.I., Evans D.H., Nijazimbetov M.E., *Heterocycles* **1999** 51 (5) 1101.
28. Marco J.L., Chinchon P.M., *Heterocycles* **1999** 51 (5) 1137.
29. Quinteiro M., Seoane C., Soto J.L., *Tetrahedron Lett.* **1977** (21) 1835.
30. Quinteiro M., Seoane C., Soto J.L., *An. Quim.* **1978** 74 678.
31. Quinteiro M., Seoane C., Soto J.L., *J. Heterocycl. Chem.* **1978** 15 57.
32. Khalifa M.A.E., Tammam G.H., Zayed E.M., *Curr. Sci.* **1981** 50 441; *Chem. Abstr.* **1981** 95 150337.
33. Quinteiro M., Seoane C., Soto J.L., *Rev. Roum. Chim.* **1979** 24 859.
34. Kuthan J., Palecek J., Vavruska L., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1974** 39 855.
35. Elmoghayer M.R.H., Khalifa M.A.E., Ibraheim M.K.A., Elnagdi M.H., *Monatsh. Chem.* **1982** 113 (1) 53.
36. ApSimon J.W., Hooper J.W., Laishes B.A., *Can. J. Chem.* **1970** 48 3064.
37. Westoo G., *Acta Chem. Scand.* **1959** 13 (4) 692.
38. Marco J.-L., Martin N., Martinez-Grau A., *et al.*, *Tetrahedron* **1994** 50 (11) 3509.
39. Bogdanowicz-Szwed K., Budzowski A., *Abstr. 7th Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*, Eger (Hungary), 1998, PO14.
40. Bogdanowicz-Szwed K., Budzowski A., *Monatsh. Chem.* **1999** 130 (4) 545.
41. Самет А.В., Шестопапов А.М., Семенов В.В., *ХГС* **1995** (12) 1699.
42. Самет А.В., Шестопапов А.М., Стручкова М.И. и др., *Изв. АН, Сер. хим.* **1996** 8 2050.
43. Soto J.L., Seoane C., Valdes J.A., *et al.*, *An. Quim.* **1979** 75 152.
44. Hataba A.A., *Pol. J. Chem.* **1996** 70 41.
45. Kato T., Katagiri N., Sato R., *Chem. Pharm. Bull.* **1981** 29 2361.
46. Kato T., Kubota Y., Tanaka M., *Heterocycles* **1978** 9 (7) 841.
47. Peseke K., Suarez J.O., *Z. Chem.* **1981** 21 (11) 406.
48. Neidlein R., Hahn D.U., Kramer W., Krieger C., *Heterocycles* **1998** 47 (1) 221.
49. Полянская А.С., Бодина Р.И., Щадрин В.Ю., Абоскалова Н.И., *ЖОрХ* **1984** 20 2481.

50. Борисов В.Н., *Современные проблемы органической химии. Вып. 4*, Ленинград: Изд-во ЛГУ, 1975, с. 89.
51. Okamoto Y., Kaneda Y., Yamasaki T., *et al.*, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997** (9) 1323.
52. Сиака С., Каюкова О.В., Каюков Я.С. и др., *ЖОрХ* **1998** 34 (9) 1330.
53. Дяченко В.Д., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П., *ЖОрХ* **1998** 34 (5) 750.
54. Емельянова Ю.М., Шестопалов А.М., *Тез. докл. 3-го Всерос. симпозиума по орг. хим. "Стратегия и тактика орг. синтеза"*, Ярославль, 2001, с. 47.
55. Шаранин Ю.А., Шестопалов А.М., *ЖОрХ* **1989** 25 1331.
56. Гудринице Э.Ю., Пахурова Т.Ф., Лиепиньш Э.Э., *ЖОрХ* **1982** 18 (11) 2361.
57. Аветисян А.А., Ванян Э.В., Дангян М.Т., *ХТС* **1979** (9) 1181.
58. Yasuda H., Midorikawa H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1966** 39 (8) 1754.
59. Abdel-Latif F.F., *Indian J. Chem., Sect. B* **1990** 29 664.
60. Elagamey A.G.A., Sowellim S.Z.A., El-Taweel F.M.A.A., Elnagdi M.H., *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1988** 53 1534.
61. Elagamey A.G.A., El-Taweel F.M.A.A., *Indian J. Chem., Sect. B* **1990** 29 885.
62. Otto H.-H., *Arch. Pharm.* **1974** 307 367.
63. Otto H.-H., *Monatsh. Chem.* **1978** 109 681.
64. Ахрем А.А., Лахвич Ф.А., Хрипач В.А., *ХТС* **1981** (9) 1155.
65. Eugster C.H., Leichner L., Jenny E., *Helv. Chim. Acta* **1963** 46 (2) 543.
66. Szabo V., Borda I., Theisz E., *Magy. Kem. Foly.* **1978** 84 (3) 134.
67. Junek H., Aigner H., *Chem. Ber.* **1973** 106 914.
68. Шаранина Л.Г., Марштупа В.П., Шаранин Ю.А., *ХТС* **1980** (10) 1420.
69. Tacconi G., Gatti G., Desimoni G., Messori V., *J. Prakt. Chem.* **1980** 322 (5) 831.
70. Шаранин Ю.А., Шаранина Л.Г., Пузанова В.В., *ЖОрХ* **1983** 19 2609.
71. Шаранина Л.Г., Промоненков В.К., Марштупа В.П. и др., *ХТС* **1982** (6) 801.
72. Вартамян Р.С., Карамян С.А., Аветян Л.О., Акопян Р.А., *Арм. хим. журн.* **1986** 39 (10) 608.
73. Elfahham H.A., Abdel-Galil F.M., Ibraheim Y.B., Elnagdi M.H., *J. Heterocycl. Chem.* **1983** 20 667.
74. Daboun H.A.F., Abdou S.E., Hussein M.M., Elnagdi M.H., *Synthesis* **1982** (6) 502.
75. Wiener Ch., Schroeder C.H., Link K.P., Патент США 3 097 213; *РЖХим.* **1965** 12Н257П.
76. Масубути М., Патент Японии 12 901; *РЖХим.* **1968** 12Н568П.
77. Шаранин Ю.А., Сухаревская Л.Ю., Шелякин В.В., *ЖОрХ* **1998** 34 586.
78. Piao M.-Z., Imafuku K., *Tetrahedron Lett.* **1997** 38 (30) 5301.
79. Mekheimer R.A., Mohamed N.H., Sadek K.U., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997** 70 (7) 1625.
80. Abdel Hafez A.A., *J. Chem. Technol. and Biotechnol.* **1992** 55 2; *РЖХим.* **1993** 14Ж251.
81. Жмуренко Л.А., Глозман О.М., Загоревский В.А., *ХТС* **1974** (12) 1616.
82. Загоревский В.А., Глозман О.М., Жмуренко Л.А., А. с. СССР 403 673, *Бюлл. изобрет.* **1973** (43).
83. Sword I.P., *J. Chem. Soc. C* **1970** 1916.
84. Шаранин Ю.А., Клокол Г.В., *ХТС* **1983** (2) 277.
85. Шаранин Ю.А., Клокол Г.В., *ЖОрХ* **1984** 20 2448.
86. Fujimaki T., Otomasu H., *Chem. Pharm. Bull.* **1982** 30 1215.

87. Higashiyama K., Otomasu H., *Chem. Pharm. Bull.* **1980** 28 648.
88. Dworczak R., Sterk H., Kratky C., Junek H., *Chem. Ber.* **1989** 122 1323.
89. Joshi K.C., Dandia A., Baweja S., Joshi A., *J. Heterocycl. Chem.* **1989** 26 1097.
90. Al-Omran F., El-Ghamry I., Elnagdi M.H., *Org. Prep. Proced. Int.* **1998** 30 (3) 363.
91. Joshi K.C., Jain R., Nishith S., *Heterocycles* **1990** 31 (1) 31.
92. Joshi K.C., Jain R., Arora S., *J. Indian Chem. Soc.* **1988** 65 277.
93. Higashiyama K., Otomasu H., *Chem. Pharm. Bull.* **1980** 28 (5) 1540.
94. Soliman A.M., Sultan A.A., El-Shafei A.K., *Monatsh. Chem.* **1995** 126 (5) 615.
95. El-Sayed A.M., El-Saghier A.M.M., Mohamed M.A.A., El-Shafei A.K., *Gazz. Chim. Ital.* **1997** 127 (10) 605.
96. Емельянова Ю.М., Шестопалов А.М., *Тез. мол. науч. школы по орг. хим.*, Екатеринбург, 2000, с. 133.
97. Shestopalov A.M., Emel'yanova Yu.M., Shestopalov A.A., *et al.*, *Org. Lett.* **2002** 4 (3) 423.
98. Urbahns K., Heine H.-G., Junge B., *et al.*, Патент Европы 758 647; *Bull.* **1997**.
99. Tanaka K.T., Makino Sh.K., Oshio I.T., *et al.*, Патент Европы 695 547; *Bull.* **1996**.
100. O'Callaghan C.N., McMurry T.B.H., O'Brien J.E., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995** (4) 417.
101. Делл К.П., Вильямс А.Ц., Патент России 2 125 573; *Bull.* **1999**.
102. Ambler S.J., Heath W.F.Jr., Singh J.P., *et al.*, Патент Европы 619 314; *Chem. Abstr.* **1995** 122 31327.
103. Panda D., Singh J.P., Wilson L., *J. Biol. Chem.* **1997** 272 (12) 7681.
104. Wamhoff H., Paasch J., *Liebigs Ann. Chem.* **1990** 995.

Алфавитный указатель

А

Адекенов С.М. 7
Арнольд Е.В. 103

Б

Батырбекова А.Б. 149
Беленький Л.И. 25
Боженков Г.В. 284

В

Великородов А.В. 36
Визер С.А. 63, 75

Г

Газалиев А.М. 493
Галин Ф.З. 206
Горностаев Л.М. 103
Грандберг И.И. 113
Граник В.Г. 437

Д

Демченко А.М. 305
Дяченко В.Д. 127

Е

Емельянова Ю.М. 534
Ержанов К.Б. 75, 149

Ж

Журавель И.А. 159

И

Ищенко В.В. 193, 503, 518

К

Кадушкин А.В. 437
Карасёв А.А. 159
Карцев В.Г. 206
Коваленко С.Н. 159
Козьминых В.О. 241
Козьминых Е.Н. 241
Краснов К.А. 258
Кулыясов А.Т. 7
Курманкулов Н.Б. 149

Л

Лаврикова Т.И. 103
Лакеев С.Н. 206
Левковская Г.Г. 284
Лисовенко Н.Ю. 361
Лозинский М.О. 305, 335

М

Майданова И.О. 206
Масливец А.Н. 361
Мирскова А.Н. 284

Н

Нам Н.Л. 113
Некрасов Д.Д. 396
Нуркенов О.А. 493

П

Подвязный О.В. 103

Р

Родиновская Л.А. 405
Рындина С.А. 437

Т

Ткачев Р.П. 127
Толкунов С.В. 444
Толстиков Г.А. 206

У

Ухин Л.Ю. 465

Ф

Фазылов С.Д. 493

Х

Хиля В.П. 193, 503, 518

Ч

Черных В.П. 159
Чунихин К.С. 405

Ш

Шаблыкина О.В. 518
Шелякин В.В. 335
Шестопалов А.М. 405, 534
Шиванюк А.Ф. 305

Избранные методы синтеза и модификации гетероциклов, том 2

Научное издание

Лицензия ЛР № 066545 от 12.05.99
Заказ 8158к. Подписано в печать 30.05.2003 г.
Формат 70X100/16. Гарнитура Таймс. Печать офсетная.
Бумага офсет №1. Усл. печ. л. 35,5. Тир. 200 экз.
Издательство "IBS PRESS"
107076, Москва, Колодезный пер., 14
E-mail: miridium@mtu-net.ru
Отпечатано ООО "ИРИДИУМ МЕДИА групп"

